

Synthese und Basizität 4-substituierter Chinuclidine

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt

der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Eros Ceppi

aus Morbio Superiore (TI)

Tipo-Offset A + F Jam - Lodrino (TI)

Basel 1974

Synthese und Basizität 4-substituierter Chinuclidine

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt

der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Eros Ceppi

aus Morbio Superiore (TI)

Tipo-Offset A + F Jam - Lodrino (TI)

Basel 1974

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Basel

auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. C.A. Grob

Dr. Ch. Tamm



Basel, den 12. Februar 1974

Prof. Dr. E. Kellenberger
Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität Basel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob ausgeführt.

Ich danke Herrn Professor Grob für seine Hilfsbereitschaft und sein reges Interesse an dieser Arbeit.

Ebenfalls danke ich für die Gewährung eines Stipendiums aus dem Fonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie.

Ai miei genitori

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	Seite
A. <u>THEORETISCHER TEIL</u>	
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Synthese der Modellverbindungen	15
1. Versuche zur Verbesserung der Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin	16
2. Synthese weiterer 4-substituierter Chinuclidine	28
3. pK-Messungen	43
4. Diskussion der Resultate	48
B. <u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	72
1. Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin	
2. Synthese weiterer 4-substituierter Chinuclidine	
C. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	89
D. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	91
E. <u>CURRICULUM VITAE</u>	96

A. THEORETISCHER TEIL

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Viele Probleme der organischen Chemie werden mit den Methoden der physikalischen Chemie untersucht. Ein wichtiger Arbeitsbereich sind die Struktur-Reaktivitätsbeziehungen.

Der Einfluss der Struktur auf die freie Aktivierungsenergie kann als die Summe unabhängiger Beiträge des induktiven, mesomeren und sterischen Effektes behandelt werden. Dadurch können den Einflüssen einzelner Substituenten auf Reaktionsgeschwindigkeiten und Gleichgewichte numerische Werte in Form empirischer Konstanten zugeordnet werden. Es war das Ziel vieler Forscher, jeden dieser drei Effekte für jeden einzelnen Substituent zu erfassen. Es galt also entweder Modelle zu finden, bei denen nur ein Effekt erfasst wird und die anderen vernachlässigt werden dürfen, oder solche zu wählen, bei denen wohl mehrere Effekte zu berücksichtigen sind, die Einzeleffekte sich aber als Summanden des Totaleffektes bestimmen lassen [1] [2] [3].

Die Hammett-Gleichung $\log K/K_0 = \sigma \cdot \rho$ wird häufig zur Korrelation von Geschwindigkeitskonstanten, Gleichgewichten und gewissen physikalischen Eigenschaften mit Substituenteneffekten benutzt [4] [5]. Die Beziehung ist zwar auf m- und p-substituierte, aromatische Verbindungen beschränkt, doch besitzen die Substituentenkonstanten σ allgemeine Bedeutung als Parameter zur quantitativen Erfassung von Substituenteneinflüssen. Der induktive und der mesomere Effekt eines p-Substituenten kommen auf das Reaktionszentrum voll zur Geltung, während ein m-Substituent die Elek-

tronendichte am Reaktionsort im wesentlichen durch ihren induktiven Effekt beeinflusst. Die "Reaktionskonstante" ρ zeigt die Empfindlichkeit des Reaktionsablaufes gegenüber dem Einfluss des Substituenten X an. Je grösser der Absolutwert von ρ ist, desto stärker verändert sich die freie Aktivierungsenergie mit dem Substituent X. K ist die Geschwindigkeits- oder Gleichgewichtskonstante des substituierten, K_0 diejenige des unsubstituierten Benzol-Derivates (Standardverbindung). Die σ -Werte bestimmte Hammett aufgrund der bei 25° bestimmten Dissoziationskonstanten substituierte Benzoesäuren, indem die Reaktionskonstante ρ für die Dissoziation von Benzoesäure willkürlich gleich eins gesetzt wurde. Durch diese Normierung erhält die Gleichung die Form $\log K/K_0 = \sigma$. Ein Substituent X wird als Standardsubstituent gewählt. Für diesen ist $\sigma = 0$ und $\log K = \log K_0$. Im Falle der Hammett-Gleichung ist der Standardsubstituent die unsubstituierte Phenylgruppe. Bereits 1953 fand Jaffé [6] für 371 verschiedene Reaktionstypen eine befriedigende Uebereinstimmung mit der Hammett-Gleichung. In Tabelle 1 sind einige σ_{meta} -Werte angegeben [6]. Die Hammett-Gleichung ist für o-substituierte Benzolderivate und für nicht aromatische Verbindungen nicht anwendbar. Die Gründe dafür sah man in erster Linie in sterischen Effekten [1] [2].

Für offenkettige, aliphatische Verbindungen R-Y, in denen Y die an der Reaktion beteiligte funktionelle Gruppe ist, schlug Taft [1] [2] eine Liste von neuen Substituentenkonstanten σ^* vor. Dieser Autor wählte Modelle, bei denen sich Substituent und Reaktionszentrum weder durch Konjugation noch durch sterische Wechselwirkung beeinflussen. In solchen Verbindungen sollten die Substituenten nur einen polaren Effekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit oder Gleichgewichtslage ausüben. Das Verfahren von Taft beruht

Tabelle 1

X	σ_{meta}	X	σ_{meta}
CH ₃	-0,07	COOC ₂ H ₅	0,398
H	0,00	CONH ₂	0,28
OH	-0,002	CN	0,678
OCH ₃	0,115	COO ⁻	0,104
Cl	0,373	CHO	0,355
Br	0,391	COCH ₃	0,306
J	0,352	C ₆ H ₅	0,06
COOCH ₃	0,315		

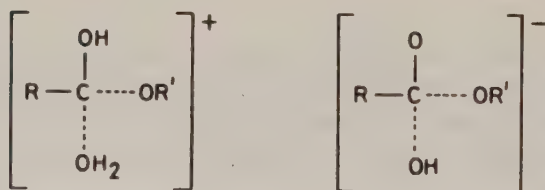
auf der Messung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der sauren und alkalischen Hydrolyse aliphatischer Ester. Aufgrund eines Vorschlages von Ingold [7] formulierte er folgende Gleichung für die Bestimmung polarer Substituentenkonstanten:

$$\sigma^* = 1/2,48 [\log (k/k_0)_B - \log (k/k_0)_A]$$

Die Grösse σ^* stellt ein quantitatives Mass für den induktiven Effekt des Substituenten X dar; die Geschwindigkeitskonstanten k und k_0 beziehen sich auf die saure (Index A) und die basische (Index B) Hydrolyse eines substituierten Essigsäureesters XCH₂COOR' bzw. des unsubstituierten Esters CH₃COOR' als Standard (bei gleicher Temperatur und Lösungsmittel). Der Faktor 1/2,48 ist eingeführt worden, um die σ^* -Werte den Hammett'schen σ -Werten anzugleichen. Für die

Gültigkeit der obenstehenden Gleichung gelten die drei folgenden Voraussetzungen [2]:

- 1) Polare, mesomere und sterische Effekte beeinflussen additiv die freie Energie der Aktivierung.
- 2) Bei den zu vergleichenden basischen und sauren Hydrolysen sind die sterischen und mesomeren Effekte gleich. Taft nahm an, dass die Struktur der aktivierten Komplexe für die saure und alkalische Esterhydrolyse sehr ähnlich sein müsse und sich nur durch die Anwesenheit zweier Protonen unterscheide:



Infolge des kleinen Volumens des Protons darf angenommen werden, dass die sterischen Wechselwirkungen in der Nähe des Reaktionszentrums in beiden Fällen gleich gross sind. Gleiches trifft auch für die Resonanzanteile in beiden Uebergangszuständen zu, da das neutrale Carboxylat-Kohlenstoff koordinativ abgesättigt ist.

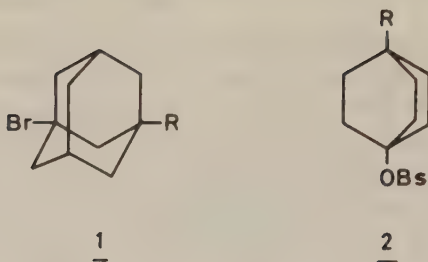
- 3) Polare Substituenteneffekte sind bei der alkalischen Hydrolyse bedeutend grösser. Diese Annahme basiert auf der Ueberlegung, dass die Hammett'schen σ -Konstanten

für die basische Hydrolyse m- oder p-substituierter Benzoate gross, für die saure nahezu null sind [5].

Taft konnte anhand einer grossen Zahl von Beispielen die Gültigkeit seiner σ^* -Werte zeigen und damit das Bestehen einer, der Hammett-Gleichung analogen Beziehung $\log K/K_0 = \sigma^* \cdot \rho^*$, nachweisen [1]. Dabei ist K die Geschwindigkeits- resp. Gleichgewichtskonstante einer bestimmten Verbindung, K_0 die entsprechende Konstante der Vergleichverbindung. ρ^* ist die Reaktionskonstante und σ^* die polare Substituentenkonstante. Tabelle 2 zeigt einige σ^* -Werte von Taft [1].

Tabelle 2	σ^*		σ^*	
	X		X	
	H	0,49	CH ₂ J	0,85
	CH ₃	0,00	C ₆ H ₅	0,60
	CH ₂ OH	0,555	COOCH ₃	2,00
	CH ₂ OCH ₃	0,52	CH ₃ CO	1,65
	CH ₂ Cl	1,05	CN	3,64
	CH ₂ Br	1,00		

Gute Korrelationen mit den σ^* -Werten ergeben z.B. die Solvolysengeschwindigkeiten von 3-substituierten 1-Bromadamantanen (1) [8] [9], von 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]-octylbrosylaten (2) [8] und die Geschwindigkeit der Veresterung von Säuren mit Diazodiphenylmethan [10].



Obwohl die Einführung der Grösse σ^* zu einer befriedigenden Abtrennung des induktiven Effektes vom Einfluss des sterischen und mesomeren Effektes führt, sind auch andere Modelle zur Erfassung des induktiven Effektes von Substituenten denkbar. So schlug Taft [11] eine weitere Definition polarer Substituentenkonstanten vor, nämlich die kernmagnetische ^{19}F -Resonanz meta-substituierter Fluorbenzole $\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$. Die erhaltenen Werte der chemischen Verschiebung $\delta_{^{19}\text{F}}$, bezogen auf die Resonanzabsorption des unsubstituierten Fluorbenzols, gehen in der Tat den σ^* -Konstanten der betreffenden Substituenten parallel. Aufgrund dieser Beziehung konnte Taft neue polare Substituentenkonstanten σ_{I} definieren. Die Abhängigkeit der $\delta_{^{19}\text{F}}$ -Werte von den σ_{I} -Konstanten bei den meta-substituierten, aromatischen Fluorbenzolen kann durch die Proportionalitätsbeziehung:

$$\delta_{^{19}\text{F}} = (0,583 \pm 0,026) \cdot \sigma_{\text{I}} - 0,02$$

wiedergegeben werden. Mit Hilfe dieser Gleichung können unbekannte σ_{I} -Werte von Substituenten aus der ^{19}F -Resonanz der entsprechend substituierten Fluorbenzole bestimmt werden. Einige berechnete σ_{I} -Werte sind in Tabelle 3 zitiert [11].

Tabelle 3		X	σ_I (Taft)	X	σ_I (Taft)
		H	0,00	CONH ₂	0,21
		CH ₃	-0,08	COCH ₃	0,23
		COO ⁻	-0,35	CHO	0,31
		CH=CH ₂	0,01	CN	0,53
		CH ₂ OH	0,01	NO ₂	0,60
		CH ₂ Cl	0,14	OH	0,16
		C ₆ H ₅	0,08	OCH ₃	0,29
		COOC ₂ H ₅	0,21	OCOCH ₃	0,33

Eine weitere Definition polarer Substituentenkonstanten führte Charton mit der Bestimmung des pK_A -Wertes von substituierten Essigsäuren ein [12]. Er schlug folgende Gleichung zur Berechnung der Konstanten σ_I vor:

$$\sigma_I = b \cdot pK_A + d \quad (1)$$

wo b die Steigung und d der Achsenabschnitt aufgrund von Korrelationsdiagrammen zwischen pK_A -Werten und Taft'schen σ^* -Werten bedeuten. Der Vorteil dieser Definition gegenüber der Taft'schen ist, dass die genaueren und besser reproduzierbaren pK -Messungen anstelle der Hydrolysegeschwindigkeiten zweier Ester treten. Eine Beschränkung liefern dagegen die Tatsachen, erstens dass bei substituierten Essigsäuren voluminöse Substituenten durch intramolekulare Wasserstoff-Brückenbindung den pK_A -Wert beeinflussen können, zweitens dass die relative Stärke von substituierten Essigsäuren temperaturabhängig ist, wie unten erwähnt wird. In Tabelle 4 werden einige pK_A -Werte von substituierten Essigsäuren RCH_2COOH (in Wasser, 25°) und die daraus nach Formel (1) berechneten σ_I -Werte angegeben [12].

Tabelle 4	R	pK _A	σ _I (Charton)
	H	4,76	0,00
	CH ₂ OH	4,50	0,05
	CH ₂ OCH ₃	4,46	0,07
	CH ₂ Cl	4,10	0,15 a)
	CH ₂ Br	3,99	0,18 a)
	CH ₂ I	4,08	0,16 a)
	COO ⁻	5,40	-0,17
	COOCH ₃	3,35	0,34
	COOC ₂ H ₅	3,35	0,34
	CONH ₂	3,64	0,27
	CN	2,47	0,58
	C ₆ H ₅	4,31	0,10
	CH=CH ₂	4,35	0,09
	C≡CH	3,32	0,35

a) Messungen bei 18°

Roberts und Moreland [13] haben den induktiven Substituenteneinfluss bei gesättigten Verbindungen am Beispiel von 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäuren (3) (R = H) und deren Estern (3) untersucht. In der Tabelle 5 werden einige pK_A-Werte angegeben (in 50-proz. Alkohol-Wasser, 25°).



Tabelle 5

X	pK _A
H	6,87
CH ₃	6,89
CH ₂ OH	6,80
OH	6,50
OCH ₃	6,40
COOC ₂ H ₅	6,40

Die gemessenen pK_A-Werte genügen einer der Hammett-Gleichung analogen Beziehung :

$$\log K/K_0 = \sigma' \cdot \rho'$$

wobei σ' und ρ' induktive Substituenten bzw. Reaktionskonstanten sind. Ähnliche Ergebnisse ergab die kinetische Untersuchung der Umsetzung der substituierten Säuren 3 (R = H) mit Diazomethan sowie die alkalische Hydrolyse der entsprechenden Ester 3 (R = C₂H₅) [13].

Zur Bestimmung polarer Substituenteneffekte scheinen bicyclische Systeme besser geeignet als offenkettige, weil die Geometrie des Moleküls definiert ist und die Substituenteneffekte durch einen Raum niedriger Dielektrizitätskonstante optimal auf das Reaktionszentrum übertragen werden können. Zudem erfolgt die Bestimmung des Effektes durch pK-Messung von Säuren und Basen in einfacher und genauer Weise. Die Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (3) haben allerdings den Nachteil, dass Reaktionsort und Substituent relativ weit auseinander liegen und die polaren Substituenteneffekte dadurch abgeschwächt werden. Verkürzt man die Distanz, so werden sie besser spürbar. Daher wurden von Grob und Zergényi

[15] die pK_A -Werte von 3-substituierten Chinuclidinen (4) gemessen. Die Tabelle 6 (Wasser, 25°) zeigt deutlich die Unterschiede der pK_A -Werte.

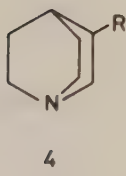


Tabelle 6	R	pK_A
	H	10,95
	CH ₃	10,91
	CH=CH ₂	10,34
	C≡CH	9,31
	C ₆ H ₅	10,23
	COOCH ₃	9,40
	CONH ₂	9,67
	CN	7,81

In der vorliegenden Arbeit werden einige 4-substituierte Chinuclidine (5) zur Bestimmung von Substituenteneinflüssen herangezogen. Es handelt sich um einen Teil eines umfangreichen Programms, welches die Bestimmung von polaren Substituentenkonstanten von ca. 40 Gruppen zum Ziel hat [16] [17] [18] [19]. Im Vergleich zu den 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (3) ist bei den Chinuclidinen (5) die Distanz zwischen Substituent und Reaktionszentrum geringer, doch ist sie gross genug um sterische Einflüsse auf kinetische und potentielle Energie auszuschliessen und ausserdem eine gleichmässige Solvation der Base, bzw. deren konjugater Säure bei allen Verbindungen zu gewährleisten.

Als Nachteil muss die schwierige Herstellung von 4-Chinuclidinderivaten angeführt werden. Gegenüber den 3-sub-

stituierten haben 4-substituierte Chinuclidine den Vorteil, dass die Dipolabstände und somit die Momente aller Rotameren konstant sind. Zudem sind die von den Substituenten herrührenden Dipolmomente genau auf das Reaktionszentrum gerichtet und können somit einen grösseren Effekt erzeugen. Daher scheinen 4-substituierte Chinuclidine für die Bestimmung der polaren Substituenteneffekte am geeignetsten zu sein.

Der Zusammenhang zwischen Substituentenkonstanten und pK-Wert einerseits und der freien Reaktionsenergie andererseits ergibt sich aus folgenden Überlegungen. Für die freie Energie ΔG der Dissoziation einer Säure mit der Dissoziationskonstante K_A gilt:

$$\Delta G = -RT \ln K_A \quad (1)$$

Andererseits ist

$$\Delta G_o = \Delta H_o - T \cdot \Delta S_o \quad (2)$$

und

$$\Delta G_s = \Delta H_s - T \cdot \Delta S_s \quad (3)$$

für das unsubstituierte Chinuclidin bzw. für ein 4-substituiertes Chinuclidinderivat. Wegen des relativ grossen Abstandes des Substituenten vom Reaktionszentrum wird angenommen, dass die Entropie ΔS_o des Dissoziationsgleichgewichtes durch Einführung von Substituenten in 4-Stellung des Chinuclidins nicht geändert wird ($\Delta S_s = \Delta S_o$). Durch Einsetzen von (1) in (2) und (3) und Differenzbildung von (3) und (2) lässt sich der Beitrag des polaren Effektes eines Substituenten $\Delta \Delta H$ zur freien Dissoziationsenergie bestimmen:

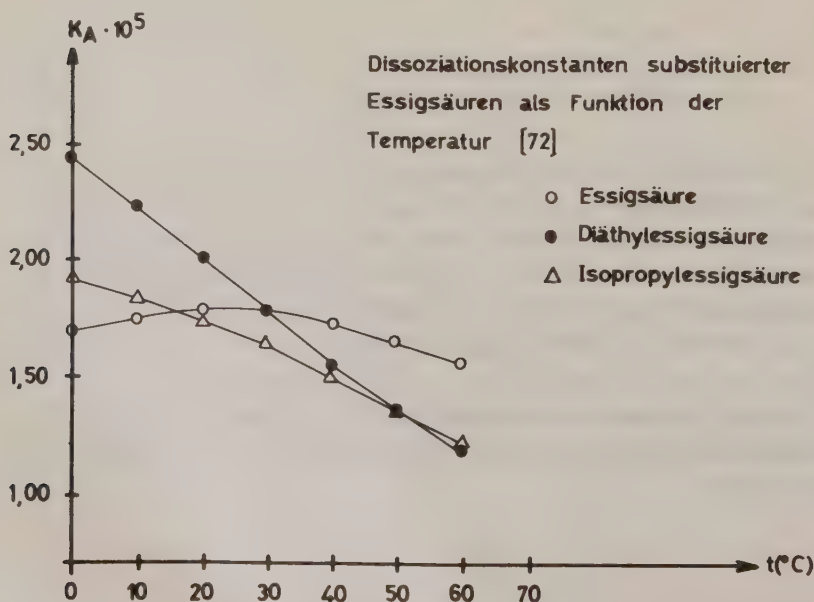
$$\Delta\Delta H = \Delta G_S - \Delta G_O = \Delta H_S - \Delta H_O$$

$$\Delta\Delta H = RT \cdot (\ln K_O - \ln K_S)$$

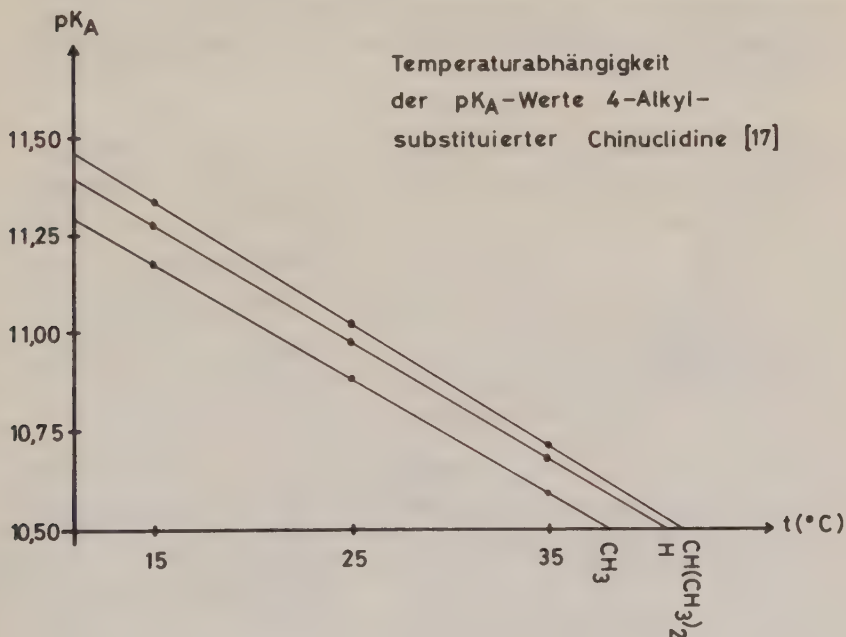
oder, weil $\ln K = 2,303 \cdot \log K$ und $pK = -\log K$:

$$\Delta pK = pK_S - pK_O = \Delta\Delta H / 2,3 \cdot RT$$

Bekanntlich ist die relative Stärke von Säuren temperaturabhängig. So ist, wie untenstehendes Diagramm zeigt, Essigsäure oberhalb 30° eine stärkere Säure als Diäthyl-essigsäure, unterhalb 30° dagegen eine schwächere. Andererseits ist Isopropylessigsäure oberhalb 16° schwächer sauer als Essigsäure, aber stärker sauer unterhalb dieser Temperatur. Diese Beispiele zeigen deutlich, dass schon eine sehr geringe Temperaturänderung eine pK-Reihe völlig durcheinander bringen kann [72].

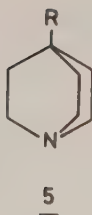


Um entscheiden zu können, ob die Reihenfolge der gemessenen pK_A -Werte der einzelnen 4-substituierten Chinuclidine bei der gewählten Temperatur von 25° nicht zufällig ist, müssen sie über einen grösseren Temperaturbereich gemessen werden. Die von Simon [17] durchgeführten Messungen über den Bereich von 15° bis 35° haben bestätigt, dass die Differenzen der Dissoziationskonstanten konstant bleiben.



Das erste Ziel dieser Arbeit bestand in der Verbesserung der von Grob und Treffert [12] [23] ausgearbeiteten Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin (5a), das eine Schlüsselstellung für die Herstellung weiterer 4-substituierter Chinuclidine (5) einnimmt. Weiter wurde eine Reihe von bekannten und neuen

4-substituierten Chinuclidinen 5 hergestellt. Die Verbindungen 5 b-k konnten nach Vorschriften aus diesem Laboratorium [16] [24] [25] [26], 5 l nach Vorschriften von Perrine und Carroll [27] [47], 5 m-n nach Vorschriften von Paleček und Mitarbeitern [22], die teilweise geändert und verbessert wurden, hergestellt werden. Die Verbindungen 5 o-s waren noch unbekannt. Die zweite Aufgabe bestand in der Messung der Basizität der obigen 4-substituierten Chinuclidine in Form ihrer Hydroperchlorate. Die Auswertung der Messergebnisse sollte einen Beitrag zur Bestimmung polarer Substituentenkonstanten liefern.



- R =
- a) H
 - b) COOC_2H_5
 - c) CH_2OH
 - d) COOCH_3
 - e) CONH_2
 - f) CN
 - g) COO^-
 - h) CH_2Cl
 - i) CH_2J
 - k) CH_2OTs
 - l) C_6H_5
 - m) CH_2Br
 - n) $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
 - o) CH_2OCH_3
 - p) $\text{CH}=\text{CH}_2$
 - q) $\text{C}\equiv\text{CH}$
 - r) CHO
 - s) $\text{CH}(\text{OH})_2$

2. SYNTHESE DER MODELLVERBINDUNGEN

Die bisher bekannten 4-substituierten Chinuclidine sind nahezu ausschliesslich von Grob und Mitarbeitern synthetisiert worden. Folgende Zusammenstellung zeigt die bis 1973 bekannten 4-substituierten Chinuclidine:

<u>Autoren</u>	<u>Substituent in 4-Stellung</u>
Grob und Renk [24] [28] :	CN, COOH, COOCH ₃ , COOC ₂ H ₅ [23] [16], CH ₂ OH [23], CHO, CH ₃ [29] [30].
Grenacher, Grob, Hoegerle und Otha [25] [31] :	CH ₂ OTs, CH ₂ J [16], CH ₂ Cl [22], C(CH ₃) ₂ OH, C(CH ₃) ₂ Br, C(C ₆ H ₅) ₂ OH.
Grob und Brenneisen [32]:	OH, Br.
Grob und Kostka [33] :	OTs, Cl, J.
Grob und Fischer [34] :	COCH ₃ [17] [30], C(CH ₃)NOH, C(CH ₃)NOTs, NHCOCH ₃ [35], CONH ₂ , NHCOOCH ₃ , NH ₂ [35].
Perrine [27] :	C ₆ H ₅ .
Mikhлина et al. [35] :	CONHNH ₃ ⁺ Cl ⁻ , Cl ⁻ NH ₂ ⁺ COOCH ₂ CH ₃ , N(CH ₃) ₂ , NHCOC ₆ H ₅ , NHCH ₂ C ₆ H ₅ .
Grob und Treffert [16] [30] :	CH ₂ CH ₃ [17], CH(CH ₃) ₂ [17], CH ₃ C ^S =CH ₂ , CH ₃ C ^S >(CH ₂) ₃ .
Grob und Simon [17] [30]:	C(CH ₃) ₃ , C(CH ₃) ₂ COOCH ₃ , C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH, C(CH ₃) ₂ CH ₂ OTs, C(CH ₃) ₂ CH ₂ Cl, C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br.
Paleček und Hlavatý [22]:	CH ₂ Br, CH ₂ OCOCH ₃ , OCOCH ₃ , CON(CH ₃) ₂ .

Autoren

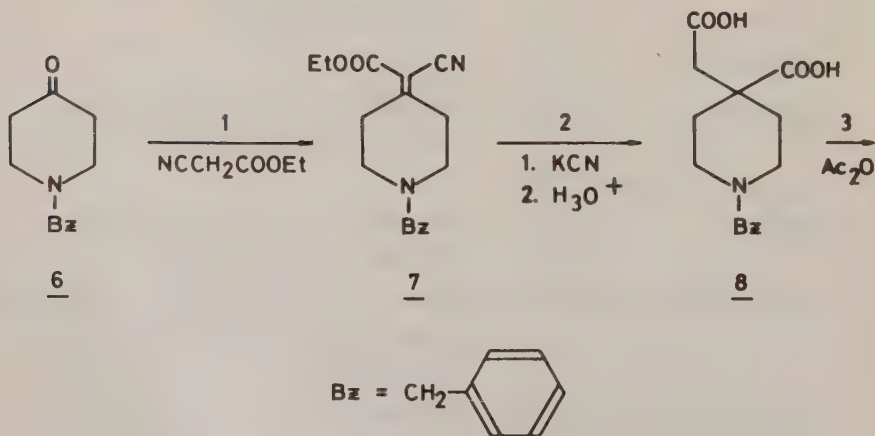
Substituent in 4-Stellung

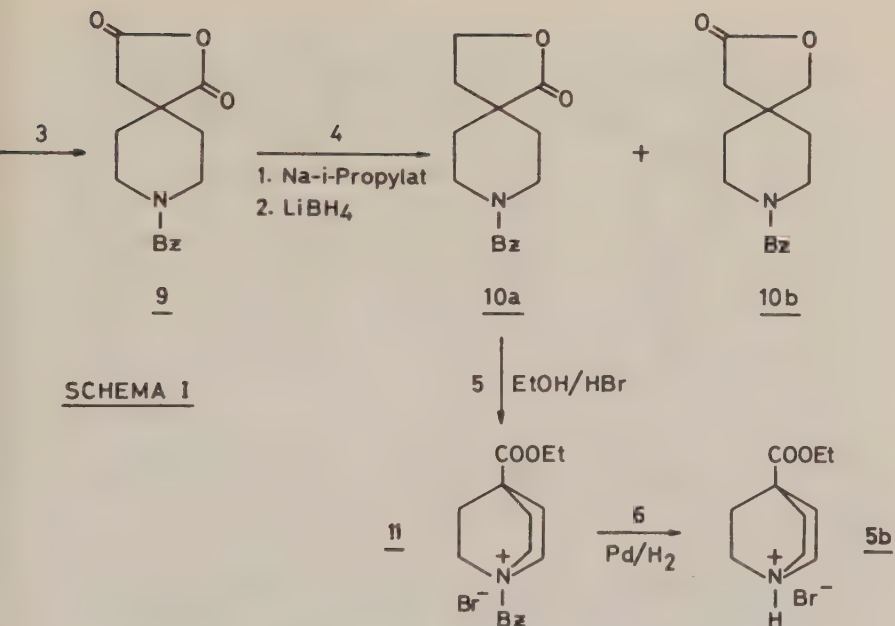
Grob und Eckhardt [18] : OCH_3 , NHCH_3 , NO_2 , SCH_3 .

In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass diese Verbindungen in Form der freien Basen im allgemeinen sehr flüchtig und teils zersetzlich sind. Es empfiehlt sich daher, sie sofort in Salze überzuführen oder unter einem passenden Lösungsmittel in der Kälte aufzubewahren.

2.1. Versuche zur Verbesserung der Synthese von 4-Carbäthoxychinucidin

Schema I zeigt die Synthese von 4-Carbäthoxychinucidin (5b) nach Grob und Treffert [16] [23]:

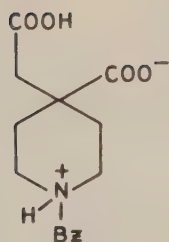




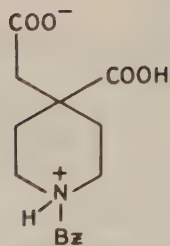
Dieses Verfahren eignet sich wegen der vierten Stufe nicht für grosse Ansätze. Ausserdem entsteht im vierten Reaktionsschritt neben dem gewünschten Lacton 10a das Isomere 10b in ungefähr gleicher Menge, was die Ausbeute an Endprodukt stark erniedrigt. Aus diesen Gründen wurde versucht, ausgehend von bekannten Verbindungen, das richtige Lacton 10a frei vom Isomeren 10b zu erhalten.

2.1.1. Ausgehend von (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4-)essigsäure (8)

Von dieser Verbindung, welche von Grob und Treffert [16] [23] in der zwitterionischen Form 8 isoliert wurde, sind zwei Strukturen möglich:

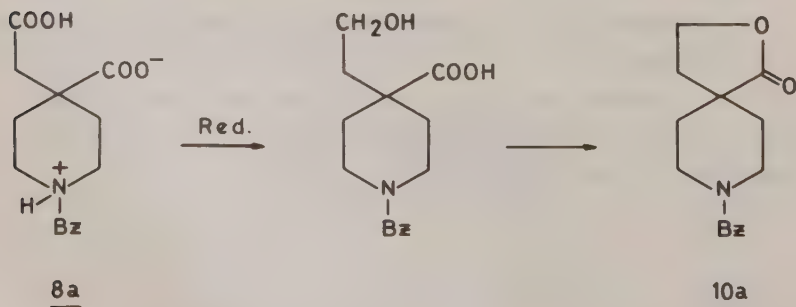


8a

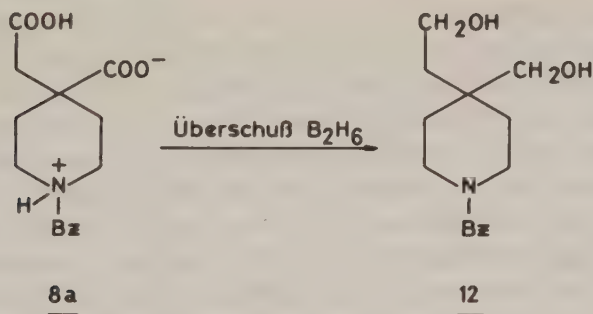


8b

Wegen des kürzeren Abstandes zwischen entgegengesetzten Ladungen ist anzunehmen, dass die Struktur 8a vorliegt. Die Arbeiten von H.C. Brown [36] haben gezeigt, dass Carbonsäuren, nicht aber deren Natrium-Salze, durch Natriumborhydrid/Aluminiumtrichlorid in Diglyme [37] oder durch Diboran in Tetrahydrofuran [38] zu Alkoholen reduziert werden können. So sind z.B. Benzoesäure, p-Chlorbenzoesäure, Essigsäure, Propionsäure mit Natriumborhydrid/Aluminiumtrichlorid glatt zu reduzieren, nicht aber die entsprechenden Natrium-Salze; mit Diboran werden Benzoesäure, n-Caprinsäure reduziert, nicht aber Natrium-p-Chlorbenzoat und Natrium-propionat. Diese Tatsachen liessen erhoffen, dass die obigen Reduktionsmethoden das Zwitterion 8a zum gewünschten Lacton 10a führen würden.



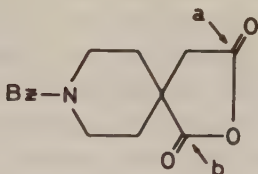
Die Reduktionen erfolgten nach den in der Literatur angegebenen Vorschriften [36] [37] [38]. Die Resultate entsprachen aber nicht den Erwartungen. Wie sich auf Grund des Gaschromatogramms zeigte, bildeten sich beide Lactone 10a und 10b in dem für die Weiterführung der Synthese sehr unbefriedigenden Verhältnis von ca. 1:1. Ausserdem waren die Ausbeuten, wegen der schlechten Löslichkeit des Zwitterions 8, besonders bei der Reduktion mit Diboran in Tetrahydrofuran sehr niedrig. Die Variation der Reaktionsbedingungen brachte keine wesentliche Änderung in der Zusammensetzung der Produkte und in der Ausbeute. Mit einem Ueberschuss an Diboran und bei längerer Reaktionsdauer entstand in guter Ausbeute hauptsächlich der Dialkohol 12.



2.1.2. Ausgehend vom Anhydrid der (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4-)essigsäure (9)

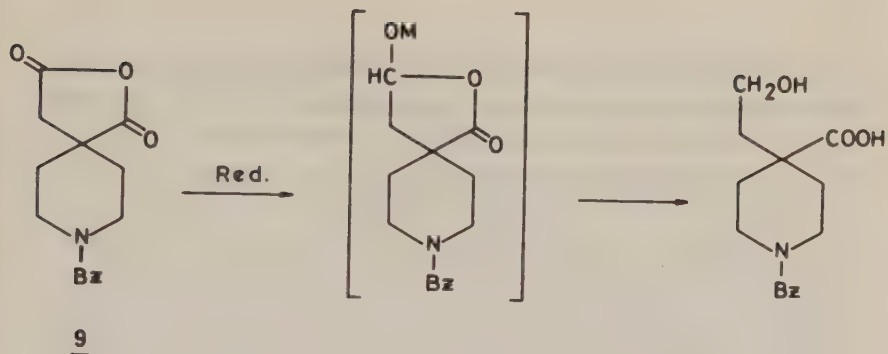
Diese Verbindung erhielten Grob und Treffert [16] [23] durch Umsetzung der Dicarbonsäure 8 mit Acetanhydrid (vgl. Schema I). Aus der Struktur des Anhydrides 9 ist es ersicht-

lich, dass das Molekül für die Ringöffnung durch nukleophile Reagenzien zwei verschiedene Stellen a und b besitzt:



9

Grob und Treffert [16] [23] hatten gezeigt, dass mit zunehmender Grösse des angreifenden Alkoholations die Oeffnung bevorzugt an der Stelle a erfolgt, weil sterische Hinderung die Oeffnung des Anhydrides 9 an der Stelle b benachteiligt. So führen die Oeffnung von 9 mit Natrium-isopropylat und die nachfolgende Reduktion mit Lithiumborhydrid in 90 % Ausbeute zu einem Gemisch der Lactone 10a und 10b im Verhältnis von 2:1. Mit dem voluminöseren Kalium-t-butylat steigt das Verhältnis auf 9:1 zugunsten des Lactons 10a. Diese Tatsache liess erhoffen, dass die Reaktion des Anhydrides 9 mit voluminösen Reduktionsmitteln mehrheitlich zum gewünschten Lacton 10a führen würde.



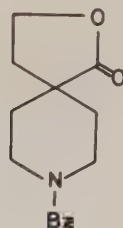
Red. = Reduktionsmittel :

$\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$

$\text{NaBH}_4 / \text{LiCl}$

NaBH_4

B_2H_6



10a

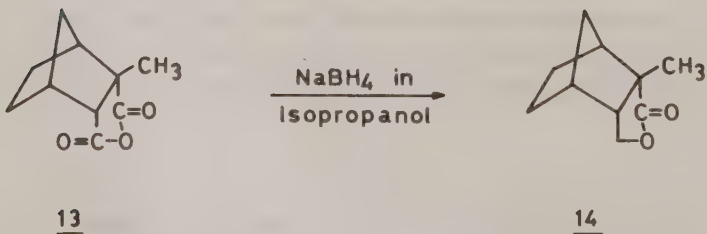
Nach H.C. Brown werden Anhydride durch Natriumborhydrid/Lithiumchlorid in Monoglyme [36] oder durch Lithium tri-*t*-butoxyaluminiumhydrid [39] zu Hydroxysäuren reduziert, z.B.:



Analog verläuft die Reduktion von Essigsäure- und Bernsteinsäureanhydrid. Bei der Uebertragung dieser Methoden auf das Anhydrid 9 entstand ein Produkt, das auf Grund des Gaschromatogramms und des NMR.-Spektrums aus mit wenig Lacton 10a verunreinigtem Lacton 10b bestand.

Eine andere Reduktionsmöglichkeit von Anhydriden ist diejenige mit Diboran in Tetrahydrofuran [38]. Bei dieser Reaktion müssen genaue stöchiometrische Bedingungen eingehalten werden, sonst reagiert die primär gebildete Hydroxysäure weiter zum Dialkohol. Auch in diesem Fall wurde das richtige Lacton 10a nur in kleinen Mengen neben dem Lacton 10b erhalten. Bei Verwendung eines Ueberschusses an Reduktionsmittel entstand wie erwartet, neben den Lactonen hauptsächlich der Dialkohol 12. Die Ausbeuten bei diesen Reduktionen waren im allgemeinen unbefriedigend, weil wegen der Schwerlöslichkeit des Anhydrides 9 in den gebräuchlichen Lösungsmitteln die Reaktionen inhomogen verliefen.

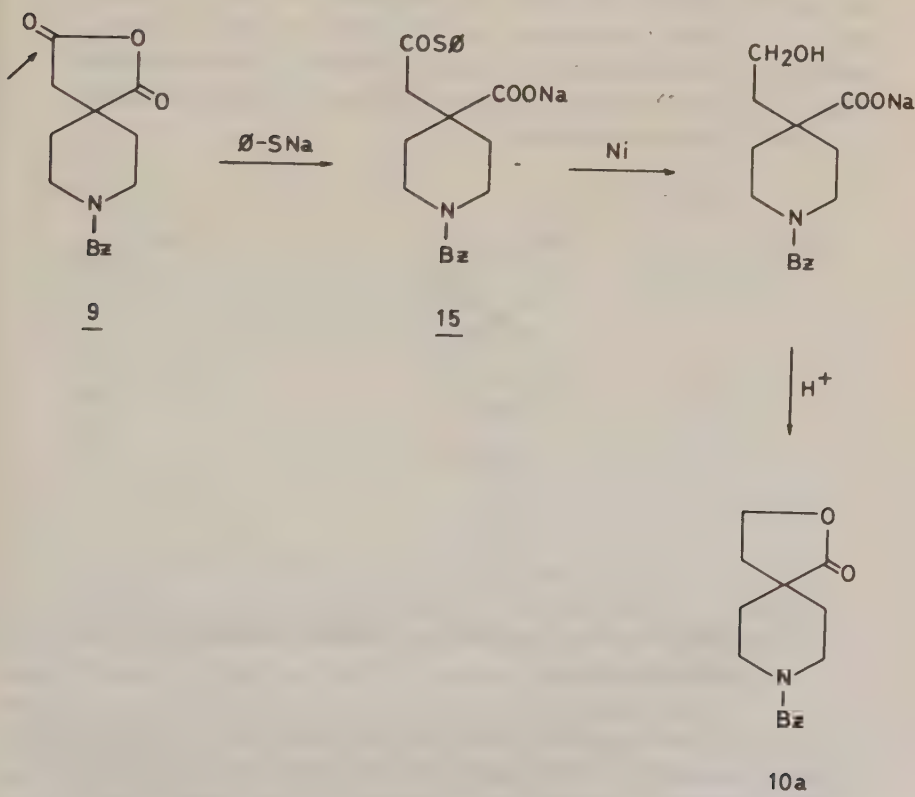
Eine weitere Reduktionsmöglichkeit des Anhydrides 9 bot eine Vorschrift von Vaughan et al. [40]. Diese Autoren führten 2-Methylnorbornan-2,3-endo-dicarbonsäure-anhydrid (13) mit Natriumborhydrid in Isopropanol ins entsprechende Lacton 14 über:



Bei den angegebenen Reaktionsbedingungen bildete sich jedoch aus dem Anhydrid 9, wie sich auf Grund des Kernresonanzspektrums zeigte, ausschliesslich das Lacton 10b.

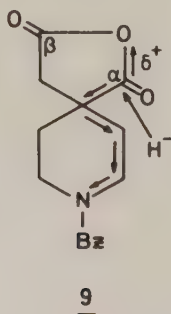
Ein anderer in Aussicht genommener Weg ist in Schema II zusammengefasst:

Schema II



Der erste Schritt setzt einen Angriff des Natrium-thiophenolats [41] an der mit dem Pfeil bezeichneten Stelle in 9 voraus und ist anhand der oben angebrachten Ueberlegungen theoretisch zu erwarten. Der erwartete Thioester 15 konnte jedoch nicht gefasst werden, sodass das Rohprodukt direkt mit überschüssigem Nickel W4 [43] in Alkohol behandelt werden musste [42]. In keinem Fall wurde das Lacton 10a erhalten.

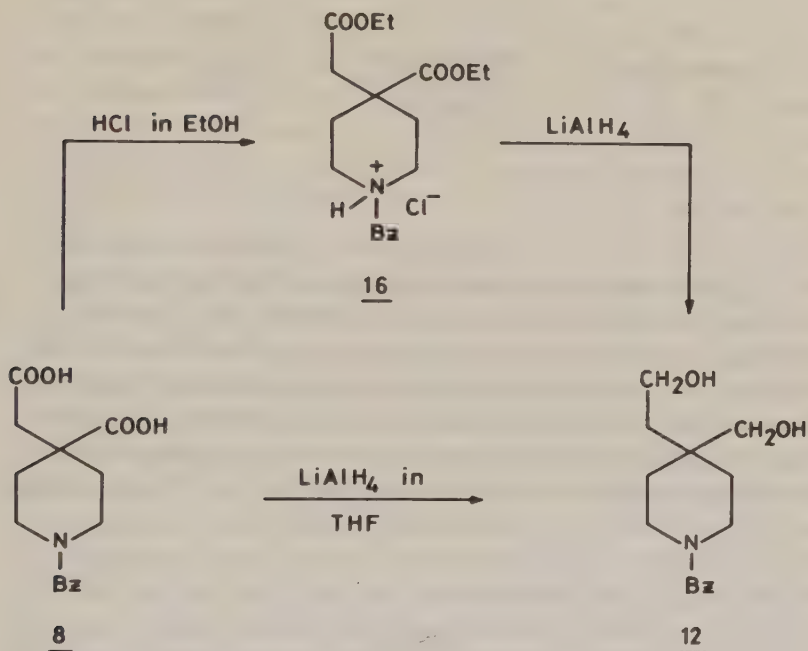
Die Tatsache, dass bei den oben beschriebenen Versuchen ausschliesslich Lacton 10b entsteht, führt zum Schluss, dass ein anderer Effekt als nur der sterische für den Verlauf der Reduktionen verantwortlich sein muss. Vermutlich ist, wegen des kürzeren Abstandes zum Stickstoff, die α -Carbonylgruppe besser aktiviert, sodass die Hydridionübertragung an dieser Stelle bevorzugt ist.



2.1.3. Ausgehend von 2-(1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidyl-4)-äthanol (12)

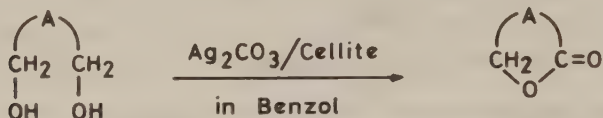
Das unbekannte 2-(1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidyl-4)-äthanol (12) wurde zuerst aus dem von Treffert [16] beschriebenen (1-Benzyl-4-carbäthoxy-piperidyl-4)-essigsäureäthyl-

ester (16) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Aether hergestellt.

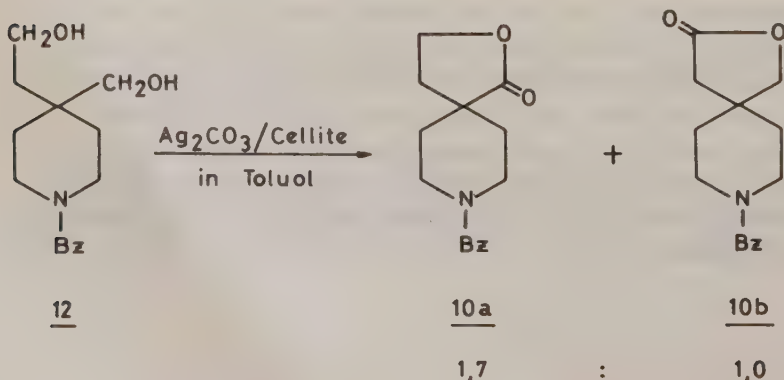


Ein kürzerer Weg, nämlich die direkte Reduktion der Dicarbonsäure 8, stiess am Anfang auf Schwierigkeiten, weil sich das Zwitterion 8 sowohl in Aether als auch in Tetrahydrofuran als sehr unlöslich erwies. Doch konnte durch Einsetzen eines fein zerriebenen Materials und durch längere Reaktionsdauer mit Lithiumaluminiumhydrid in kochendem Tetrahydrofuran die reine Verbindung 12 in 85 % Ausbeute erhalten werden.

1.4-, 1.5- und 1.6-Diprimäre Diole werden durch Erwärmen mit Silbercarbonat an Cellite (Fétizon-Reagens) in Benzol zu Lactonen oxidiert [44]:

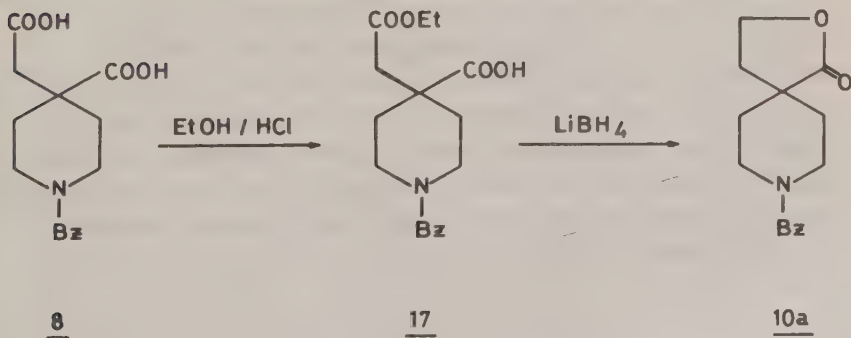


Die Anwendung dieses Verfahrens auf den asymmetrischen Dialkohol 12 lässt erwarten, dass ein Gemisch der Lactone 10a und 10b im Verhältnis von ca. 1:1 entstehen muss, was im Experiment bestätigt wurde. Die Verwendung von Toluol statt Benzol liess das Verhältnis der erhaltenen Lactone etwas zugunsten des gewünschten 10a auf 1,7:1 erhöhen. Aus dieser Beobachtung könnte der Schluss gezogen werden, dass zunehmende Reaktionstemperatur eine Verschiebung des Verhältnisses bewirkt, was aber nicht realisiert werden konnte, weil bei hoher Temperatur das Silbercarbonat nicht mehr beständig ist. Der Vorteil dieser Rückoxidation im Vergleich zu den bereits diskutierten Reduktionsmethoden liegt in dem relativ geringen Arbeitsaufwand, der kurzen Reaktionsdauer und den nahezu quantitativen Ausbeuten.



Die oben beschriebenen Versuche brachten gegenüber der von Grob und Treffert [23] beschriebenen Synthese keine wesentliche Verbesserung, indem die Gesamtausbeute an Lacton 10a von 37 % nur auf 39 % gesteigert werden konnte. Daher wurden die Versuche abgebrochen, zumal in der Zwischenzeit Grob und Eckhardt [18] [23] eine Verbesserung in der dritten und vierten Stufe der Treffert'schen Synthese gelang. So konnte die Dicarbonsäure 8 mit alkoholischem Chlorwasserstoff in den Halbester 17 übergeführt und dieser mit Lithiumborhydrid zum gewünschten Lacton 10a reduziert werden. Für die weitere Arbeit wurde daher nur noch diese Methode verwendet.

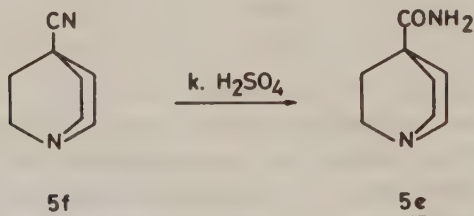
Der weitere Verlauf der Synthese von 4-Carbäthoxychinucidin (5b) erfolgte nach der Vorschrift von Grob und Treffert [23] (Schema I). Das Gemisch der Lactone 10a und 10b wurde mit Bromwasserstoff in Alkohol behandelt, wobei nur das Lacton 10a zum benzylierten 4-Carbäthoxychinucidiniumbromid (11) weiter reagiert. Anschliessende Hydrierung über Palladium/Kohle ergab das 4-Carbäthoxychinucidin (5b).



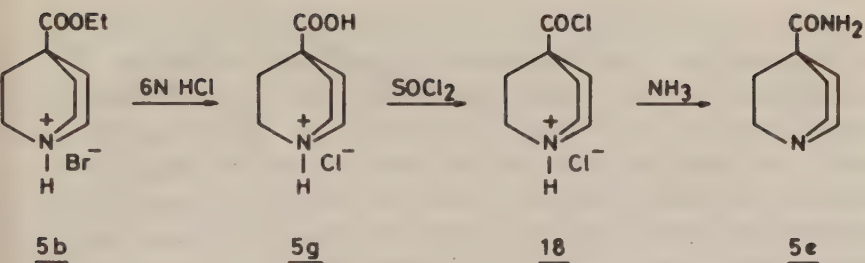
2.2. Synthese weiterer 4-substituierter Chinuclidine

4-Carbamoylchinuclidin (5e)

4-Carbamoylchinuclidin (5e) wurde erstmals von Grob und Fischer [26] [34] aus 4-Cyanochinuclidin (5f) hergestellt, das von Grob und Renk [24] [28] auf einem mühsamen Weg erhalten worden war (siehe unter 4-Cyanochinuclidin).

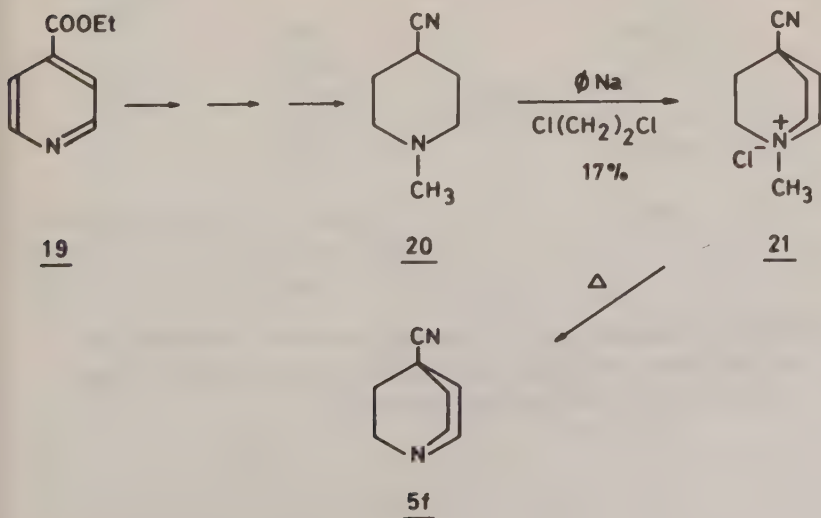


In der vorliegenden Arbeit war vorgesehen, die gewünschte Verbindung 5e direkt aus 4-Carbäthoxychinuclidin (5b) zu gewinnen und zwar nach den Vorschriften von Grob und Kaiser. [45] zur Synthese der 2- und 3-substituierten Carbamoylchinuclidine aus den entsprechenden Estern. Längeres Stehenlassen von 5b bei Zimmertemperatur mit einer 25-proz. wässrigen Ammoniak-Lösung oder längeres Erhitzen mit methanolischem Ammoniak bei 100° führten nur zu stark mit Ausgangsmaterial verunreinigtem Amid 5e. Hingegen führte Hydrolyse mit konz. Chlorwasserstoff zur Säure 5g, Umsetzung mit Thionylchlorid zum Säurechlorid 18 und anschließende Ammonolyse mit Ammoniak in Chloroform abs. zum 4-Carbamoylchinuclidin (5e) in 90 % Ausbeute.



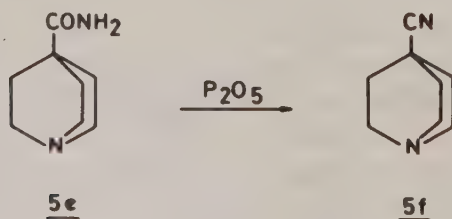
4-Cyanochinclidin (5f)

Diese Verbindung wurde erstmals von Grob und Renk [24] [28] ausgehend von Isonicotinsäure-methylester (19) hergestellt. Dieses wurde zunächst zu 1-Methyl-4-cyanopiperidin (20) umgesetzt und mit Dichloräthan in Gegenwart von Phenyl-natrium zu 1-Methyl-4-cyano-4-(2-chloräthyl)piperidin alkyliert. Ringschluss ergab 1-Methyl-4-cyanochinclidinium-chlorid (21), welches durch Pyrolyse 4-Cyanochinclidin (5f) lieferte.

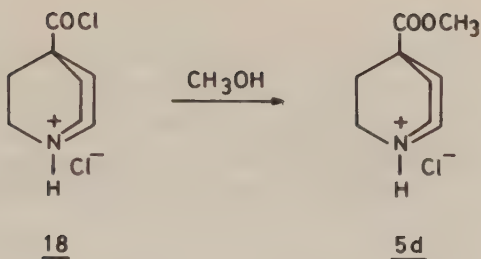


4-Cyanochinucidin (5f) wurde früher als Schlüsselsubstanz zur Herstellung 4-substituierter Chinucidine betrachtet. Obwohl es gelang [23] eine bessere Synthese von 4-Carbäthoxychinucidin (5b) zu realisieren, musste die Verbindung 5f immer noch nach dem alten Weg hergestellt werden. Dabei befriedigt vor allem die Alkylierung des Nitrils 20 wegen der geringen Ausbeute nicht. Grob und Grenacher [25] versuchten später diese Stufe vergeblich zu verbessern.

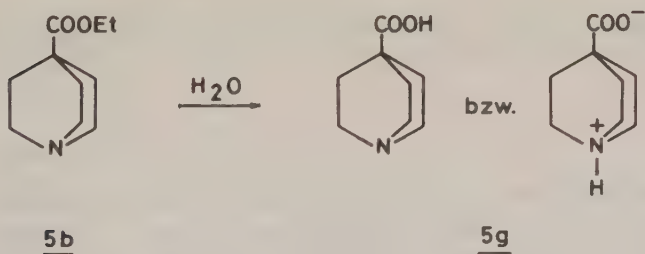
In der vorliegenden Arbeit wurde nun versucht, das Nitril 5f durch Wasserabspaltung aus 4-Carbamoylchinucidin (5e) zu erhalten, nachdem diese Verbindung 5e besser zugänglich geworden war. Die Umsetzung von 5e mit Thionylchlorid in Dimethylformamid war erfolglos. Hingegen führte die Anwendung der Vorschriften, die Grob und Kaiser [45] für die Herstellung der 2- und 3-substituierten Cyanochinucidine brauchten, zum Erfolg. Dabei wurde 4-Carbamoylchinucidin (5e) mit einer Mischung von Phosphorpentoxyd und Seesand in abs. Chloroform und Triäthylamin unter starkem Rühren erhitzt und 4-Cyanochinucidin (5f) in 65 % Ausbeute erhalten.



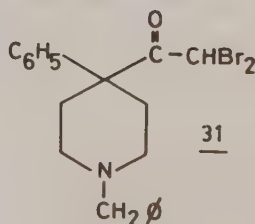
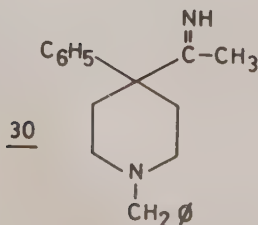
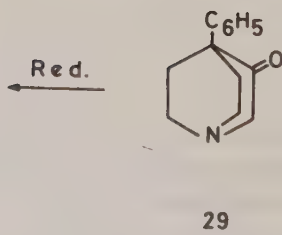
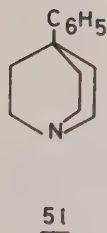
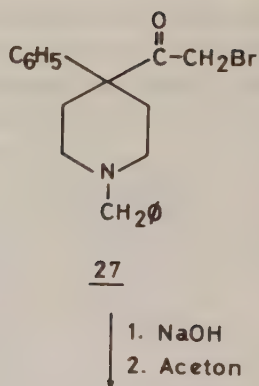
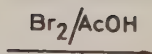
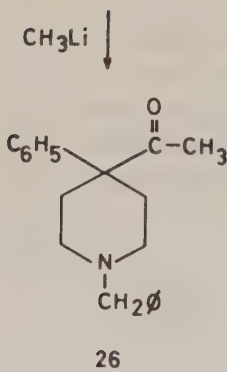
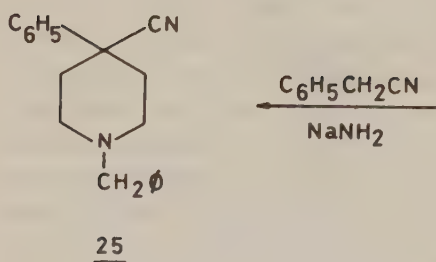
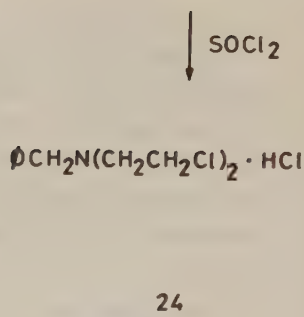
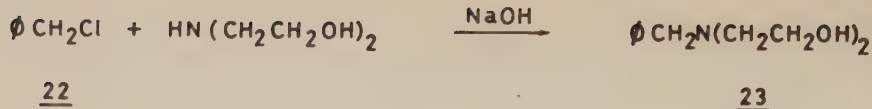
4-Carbomethoxychinucidin (5d) wurde nach Grob und Renk [28] aus 4-Chinucidin-carbonsäure (5g) über das Säurechlorid 18 durch Umsetzung mit Methanol hergestellt.



4-Chinuclidin-carbonsäure (5g) bzw. das entsprechende Zwitterion wurde erstmals von Grob und Renk [28] aus dem Hydrochlorid mit Silberoxyd hergestellt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Verbindung 5g durch Hydrolyse des Aethylesters 5b mit siedendem Wasser quantitativ entsteht.



4-Phenylchinuclidin (5-1) wurde nach einer Vorschrift von Perrine [27] aus dem im BIOS Report Nr. 766 [46] beschriebenen 1-Benzyl-4-cyano-4-phenylpiperidin (25) hergestellt.

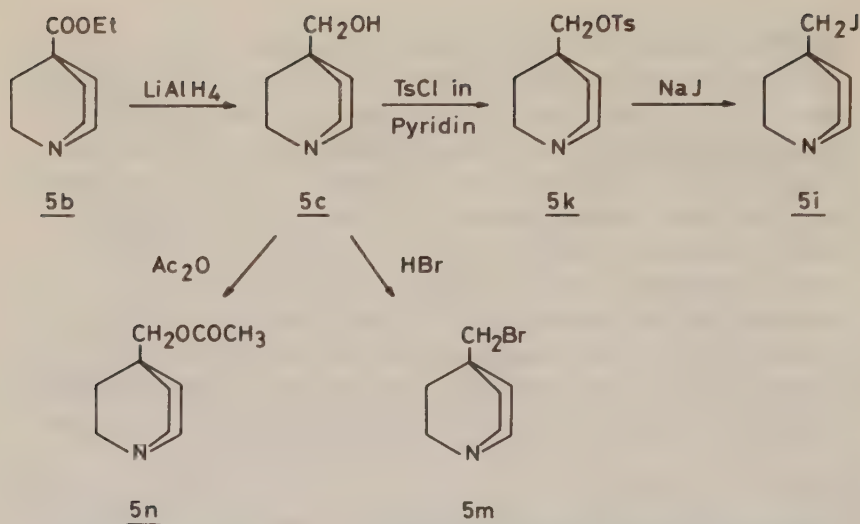


Die Reaktionssequenzen von 22 bis 25 konnten ohne Isolierung der Zwischenprodukte durchgeführt werden. Die Reaktion des Nitrils 25 mit Methyllithium über das Imin 30 ergab direkt das Keton 26, so dass auf eine zusätzliche Behandlung mit Chlorwasserstoff nach Perrine in den meisten Fällen verzichtet werden konnte. Die Bromierung von 26 mit Brom in Eisessig lieferte nach der Methode von Perrine nicht reproduzierbare Resultate. Bei höherer Temperatur wurde sogar das Dibromid 31 isoliert. Erst die Zugabe von Bromwasserstoff zur Bromierungslösung nach Carroll [47] erlaubte eine glatte Bromierung. Zur Hydrierung von 28 empfahl es sich, die Hydrierlösung kurz mit Aktivkohle zu reinigen.

4-Hydroxymethylchinucidin (5c) wurde nach Grob und Treffert [16] durch Reduktion von 4-Carbäthoxychinucidin (5b) mit Lithiumaluminiumhydrid in Aether hergestellt. Die Tosylierung zu 4-Tosyloxymethylchinucidin (5k) erfolgte nach Grob und Grenacher [25] [31] durch Umsetzung mit Tosylchlorid in abs. Pyridin.

4-Acetoxy-methylchinucidin (5n) wurde nach Paleček und Hlavatý [22] durch Umsetzung von 4-Hydroxymethylchinucidin (5c) mit Acetanhydrid hergestellt. Zur quantitativen Veresterung musste die Reaktion zweimal wiederholt werden.

4-Jodmethylchinucidin (5i) wurde nach der Vorschrift von Grob und Treffert [16] durch Umsetzung von 4-Tosyloxymethylchinucidin (5k) mit Natriumjodid in Aethylenglykolmonomethyläther bei 130° während 14 Std. erhalten.

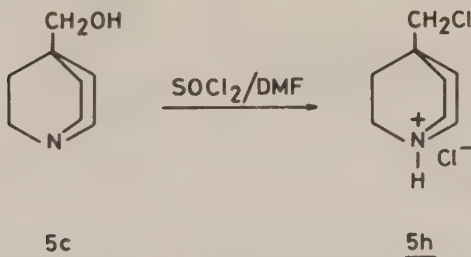


4-Bromomethylchinucidin (5m) wurde nach Paleček und Hlavatý [22] durch Erwärmen von 4-Hydroxymethylchinucidin (5c) mit einer 63-proz. wässrigen Bromwasserstoff-Lösung im Bombenrohr hergestellt. Die obigen Autoren trennten die freie Base 5m von dem noch vorhandenen Ausgangsmaterial 5c durch Chromatographie ab. In unseren Versuchen konnte diese Operation durch Wiederholung der Umsetzung und Verlängerung der Reaktionsdauer vermieden werden. Behandlung des eingedampften Rückstandes mit Aktivkohle in Alkohol ergab reines Hydrobromid von 4-Bromchinucidin (5m) in 85 % Ausbeute, das direkt in das Hydroperchlorat übergeführt wurde.

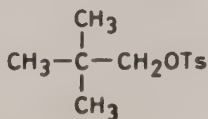
4-Chlormethylchinucidin (5h) wurde von Grob und Mit. [31] durch Umsetzung des 4-Hydroxymethylchinucidins (5c) mit Thionylchlorid in nur geringer Ausbeute und in Form des

Pikrats erhalten. Dabei wurde fast ausschliesslich Ausgangsmaterial 5c zurückgewonnen.

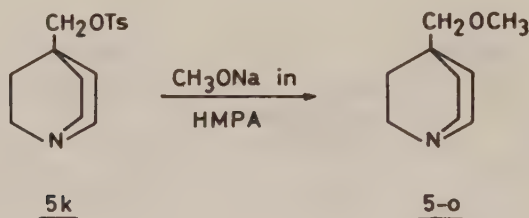
Paleček und Hlavatý [22] gelang diese Umsetzung zu 5h nach Zusatz einer kleinen Menge Dimethylformamid in nahezu quantitativer Ausbeute.



Der Versuch zur Herstellung von 4-Methoxymethylchinucidin (5-o) durch Umsetzung von 4-Jodmethylchinucidin (5i) mit Natriummethylat in Methanol stellt ein typisches Beispiel der relativen Reaktionsträgheit von Neopentylsystemen dar, indem ausschliesslich Ausgangsmaterial 5i zurückgewonnen wurde. In solchen Fällen kann die Verwendung polarer, aprotischer Lösungsmittel spektakuläre Folgen haben. Bei der Umsetzung von Neopentyltosylat (32) mit einem Nukleophil wie CH_3O^- wurde gezeigt [50], dass die Verwendung von Hexamethylphosphortriamid (HMPA) [49] statt einem protischen Lösungsmittel zur vollständigen Substitution führt und die Umlagerung des Systems verhindert.



In Analogie wurde 4-Tosyloxymethylchinucidin (5k) mit Natriummethylat in HMPA umgesetzt. Dabei entstand hauptsächlich die gewünschte Verbindung 5-o in 70 % Ausbeute, die aber zur Abtrennung von Verunreinigungen chromatographisch gereinigt werden musste.



Dieses Experiment bestätigt, dass Neopentylderivate in HMPA eine normale bimolekulare Substitution ($\text{S}_{\text{N}}2$) erleiden. In polaren, aprotischen Lösungsmitteln liegen, wie es Normant bemerkt [51], Anionen als freie Nukleophile vor.

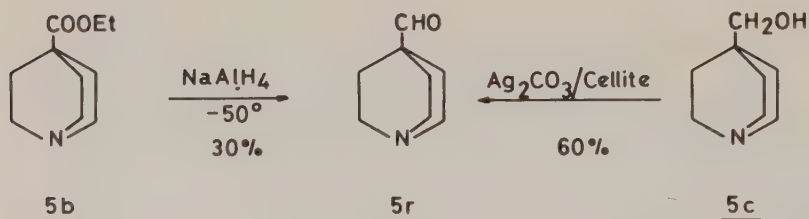
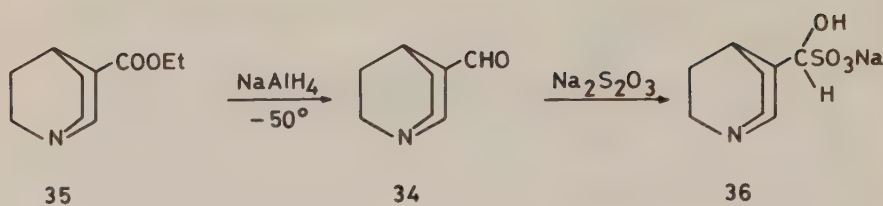
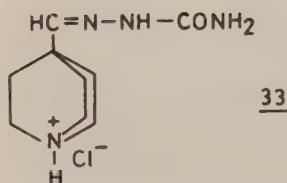
Eine weitere Herstellungsmöglichkeit bietet die Methode von Newman und Beal [52]. Diese Autoren erhielten durch Umsetzung einer Reihe von Alkoholen (z.B. n-Oktylalkohol, Cyclohexanol, Diphenylcarbinol) mit Diazomethan unter der katalytischen Mitwirkung von Bortrifluorid-ätherat die entsprechenden Methyläther in 70 - 80 % Ausbeute. Diese Methode konnte nur schwer auf das 4-Hydroxymethylchinucidin (5c) übertragen werden, weil das Bortrifluorid mit dem Stickstoff des Chinucidins einen unlöslichen Niederschlag bildete. Zudem war es schwierig, die Base wieder in Freiheit zu setzen, weshalb die Reaktion nicht weiter untersucht wurde.

4-Chinuclidin-aldehyd (5r)

Diese Verbindung wurde erstmals von Grob und Renk [24] [28] durch Oxydation von 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) mit Kaliumdichromat in Essigsäure in niedriger Ausbeute erhalten und in Form des Semicarbazon-hydrochlorides 33 isoliert. Es galt daher eine bessere Methode zur Herstellung des reinen Aldehyds zu finden.

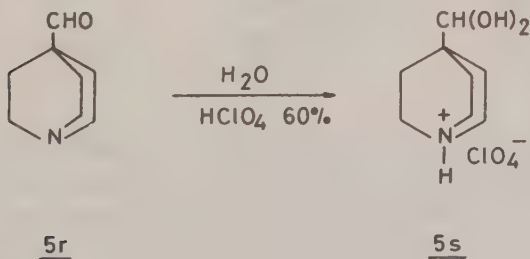
Collins [53] untersuchte die Oxydation einer Reihe von primären und sekundären Alkoholen mit dem Dipyridin-Chromtrioxyd-Komplex [54] in Methylenchlorid oder in Pyridin. Aus Benzylalkohol erhielt er z.B. den entsprechenden Aldehyd in 95 % Ausbeute. Die Anwendung dieser Methode auf das 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) ergab keine guten Resultate. Auch nach langer Reaktionsdauer konnte mittels des Gaschromatogramms fast ausschliesslich Ausgangsmaterial 5c festgestellt werden. Bei Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel nach Stensiö [55] reagierte der Alkohol 5c zwar vollständig aber nur in geringem Ausmass zum gewünschten Aldehyd 5r. Stärkere Oxydationsmittel wie das Jones-Reagens (Chromtrioxyd in H_2SO_4 /Aceton)[56] brachten keine besseren Ergebnisse.

Eine andere Herstellungsmöglichkeit bot eine Vorschrift von Rubtsov et al. [57], welche 3-Chinuclidin-aldehyd (34) durch Reduktion des 3-Carbäthoxychinuclidins (35) mit Natriumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei -50° in 56 % Ausbeute erhielten. Die Trennung des Aldehyds von noch vorhandenem Ausgangsmaterial erzielten die Autoren über das Bisulfit-Addukt 36. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen führte 4-Carbäthoxychinuclidin (5b) zu nur 30 % Aldehyd 5r, das zudem nicht von vorhandenem Ausgangsmaterial 5b abgetrennt werden konnte, weil es keine Bisulfit-Addition einging.

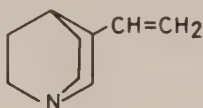


Die besten Resultate lieferte die Oxydationsmethode von Pétizon [44b]. 4-Hydroxymethylchinucidin (5c) wurde mit einem Ueberschuss von Silbercarbonat an Cellite in abs. Toluol gekocht. Die Reaktionslösung enthielt auf Grund des Gaschromatogramms nach sieben Std. den Aldehyd 5r und das Ausgangsmaterial 5c im Verhältnis von 6:4. Verlängerung der Reaktionsdauer änderte das Verhältnis nicht mehr. Die Isolierung des Aldehyds 5r gelang, da kein

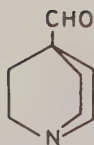
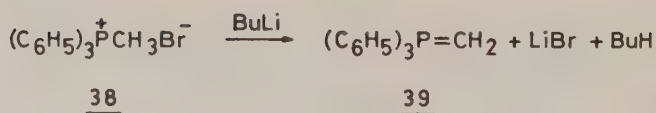
Bisulfit-Addukt entstand, nur durch fraktionierte Kurzwegdestillation. 4-Chinuclidin-aldehyd (5r) stellt eine flüchtige, charakteristisch riechende Flüssigkeit dar, die langsam Wasser aufnimmt unter Bildung eines kristallinen Produktes von Schmelzpunkt 61-62°. Der Rückstand der Destillation besteht hauptsächlich aus dem Alkohol 5c, der wieder eingesetzt werden kann. Das NMR.-Spektrum des frisch destillierten Aldehyds 5r weist ein Singulett bei 9,0 ppm auf, das einem Proton entspricht und somit eindeutig der Aldehyd-Gruppe in 4-Stellung des Chinuclidin-gerüsts zugeordnet werden kann. Die Elementaranalyse des kristallinen Produktes zeigte die Anwesenheit von 3/4 Molekülen Wasser pro Molekül Aldehyd. Das Hydrat des Aldehyds 5r konnte nur in Form des Hydropерchlorates 5s aus Wasser isoliert werden. Das NMR.-Spektrum dieser Verbindung zeigt ein Singulett bei 4,82 ppm und ein breites Signal bei 8,5-9,5 ppm, welche der Absorption eines resp. zwei Protonen entsprechen. Das breite Signal verschwindet bei Zugabe von D₂O, sodass das Spektrum eindeutig dem Hydrat des 4-Chinuclidin-aldehyds (5s) zugeordnet werden kann.



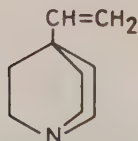
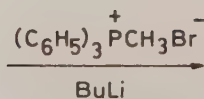
4-Vinylchinucidin (5p) wurde analog dem 3-Vinylchinucidin (37) nach der Vorschrift von Rubtsov et al. [58] durch Wittig-Reaktion von 4-Chinucidin-Aldehyd (5r) mit Triphenylphosphin-methylen (39) hergestellt. Letzteres wurde aus dem Bromid 38 mit dem leichter zu handhabenden Butyllithium [59] statt mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak freigesetzt.



37



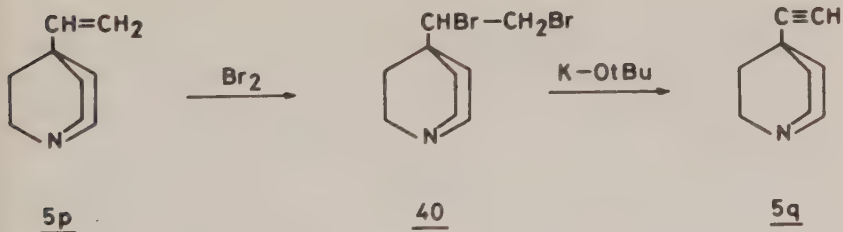
5r



5p

Die russischen Autoren reinigten das rohe 3-Vinylchinucidin (38) durch Wasserdampf-Destillation, nachfolgende Ueberführung ins Hydrochlorid und Wiederfreisetzung der Base. Diese Operationen schienen, wegen der grossen Flüchtigkeit des Produktes 5p in unserem Fall nicht anwendbar zu sein. Besser und einfacher war eine Kugelrohrdestillation unter guter Kühlung des Kondensators. Dabei wurde reines 4-Vinylchinucidin (5p) in Form eines Oels in 60 % Ausbeute erhalten und sofort ins kristalline Hydroperchlorat übergeführt. Das NMR.-Spektrum weist ein Multiplett bei 4,8 - 6,1 ppm auf, das auf Grund der Integration genau den drei Protonen der Doppelbindung zugeordnet werden kann.

4-Aethinylchinucidin (5q) wurde aus dem vorstehend beschriebenen 4-Vinylchinucidin (5p) über das Dibromid 40 hergestellt:



Die Addition von Brom in Tetrachlorkohlenstoff an 5p verlief rasch. Wie schon von Zergényi [15] bei der Herstellung von 3-Aethinylchinucidin beschrieben worden war, wurde zur Abspaltung von HBr aus dem Dibromid 40 Kalium-tert. Butylat verwendet. Das 4-Aethinylchinucidin (5q) konnte erst nach Chromatographie in 60 % Ausbeute kristallin er-

halten werden und wurde sofort ins Hydroperchlorat übergeführt. Das NMR.-Spektrum weist ein Singulett bei 2,72 ppm auf, das der Absorption von einem Proton entspricht und somit eindeutig dem einzigen Proton der Dreifachbindung zugeordnet werden kann.

3. pK-MESSUNGEN

Die Bestimmung der pK_A -Werte erfolgte nach der unten beschriebenen Methode [60].

0,1 mMol analysenreines Hydroperchlorat des betreffenden 4-substituierten Chinuclidins wurden in einem thermostatisierten Titriergefäß (Metrohm) bei 25,00° in 10 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Aus einer 5 ml Mikrohandbürette (Metrohm E 457) wurde 0,1 N NaOH (Merck) in 0,05 ml Portionen unter 99,99 % N_2 zugegeben und der pH-Wert registriert *). Mit jeder Substanz wurden zwei Titrationsen durchgeführt. Als pH-Messgerät diente ein Präzisionskompensator (Metrohm E 388), an dem eine Glaselektrode (Metrohm EA 109/UX) und eine Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode (Metrohm EA 437) angeschlossen war. Die Eichung der Messkette erfolgte mit Metrohm-Puffern pH 7 und pH 9 (vor Gebrauch verdünnt), die mit einem maximalen Fehler von $\pm 0,02$ pH-Einheiten behaftet waren. Die Messungen wurden mit einem Thermostat der Firma Hetofrig durchgeführt. Die Temperaturen wurden mit einem vom eidgenössischen Bureau für Mass und Gewicht geeichten Thermometer kontrolliert und schwankten maximal um $\pm 0,05^\circ$.

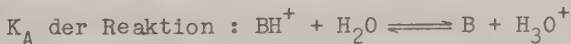
Für Säure-Base Gleichgewichte in verdünnten Lösungen gilt:

$$pK_A = pH - \log c_B / c_{BH^+} \quad (1)$$

wobei c_B = Konzentration der Base

c_{BH^+} = Konzentration der konjugaten Säure

pK_A = negativer Logarithmus der Gleichgewichtskonstante



*) Für $R = C_6H_5$ und $R = CH(OH)_2$ wurden 0,01 mMol in 10 ml bidestilliertem Wasser gelöst und mit 0,01 N NaOH (Merck) unter den gleichen Bedingungen titriert.

Wie aus Gleichung (1) ersichtlich ist, lässt sich aus jedem einzelnen Titrationspunkt ein pK_A -Wert errechnen. Dies geschah in folgender Weise mit Hilfe einer programmierbaren Rechenmaschine:

- a. Die Berechnung von $[H^+]$ und $[OH^-]$ aus dem jeweils gemessenen pH-Wert erfolgte aufgrund der untenstehenden Beziehungen [17]:

$$[H^+] = 10^{-pH}$$

$$14 - pH = p_{OH}$$

$$[OH^-] = 10^{-p_{OH}}$$

- b. Die Berechnung des pK_A -Wertes aus der Molarität der Natronlauge, Anzahl ml zugegebener Natronlauge (ml), pH-Wert und Gesamtmolarität c geschah nach folgender Formel [17]:

$$pK_A = pH + \log \frac{c((0,1 - 0,1 \cdot ml)/0,1) - [H^+] + [OH^-]}{c(0,1 \cdot ml/0,1) + [H^+] - [OH^-]}$$

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Ausreisser-Test von Nalimov auf einem Tischrechner Hewlett-Packard Modell 9830A. Als Rechengrundlage dienten folgende Gleichungen [61]:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

$$T = S \cdot t$$

$$V = \frac{S \cdot t}{\sqrt{N}}$$

wobei:

$\bar{x}$ = Mittelwert

x_i = einzelner Messwert

N = Anzahl Messwerte ; $22 > N > 2$

S = Standardabweichung

T = Streubereich

t = Studentfaktor für eine statistische Sicherheit
von 99 %

V = Vertrauen

c. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten r wurde auf einem Tischrechner Hewlett-Packard Modell 9830A nach folgender Formel durchgeführt:

$$r = \frac{\sum_i xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\sum_i x^2 - N\bar{x}^2)(\sum_i y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

wobei:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum x \qquad \bar{y} = \frac{1}{N} \sum y$$

und N = Zahl der Wertepaare x und y ist.

Der Korrelationskoeffizient ist ein Mass für die stochastische Abhängigkeit der Variablen. Sein Wert kann zwischen -1 und +1 variieren. Beträgt er -1 oder +1, so sind die Variablen total voneinander abhängig, d.h. sie liegen präzis auf einer

Geraden. Beträgt er null, so sind die Variablen total voneinander unabhängig, d.h. es besteht zwischen ihnen kein Zusammenhang.

Das Rechenprogramm bestimmte zugleich die Koeffizienten A und B der linearen Regressionsfunktion:

$$y = A + Bx$$

wobei

$$A = \bar{y} - B\bar{x} \quad \text{und} \quad B = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sum x^2 - n\bar{x}^2}$$

Die Regressionsgeraden wurden mittels Plotter graphisch dargestellt.

Die Messresultate sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Messresultate: pK_A -Werte der 4-substituierten Chinuclidine
in Wasser bei 25,00°.

R	pK_A	$\pm T$	$\pm S \cdot 10^{-3}$	N	$\pm V \cdot 10^{-3}$
H	10,97	0,030	6,860	15	5,273
CH ₂ Cl	10,19	0,018	6,229	15	4,788
CH ₂ Br	10,13	0,017	5,604	14	4,511
CH ₂ J	10,12	0,023	7,825	14	6,299
CH ₂ OTs	9,87	0,029	8,689	12	9,717
CH ₂ OCOCH ₃	10,27	0,026	8,685	13	7,359
CH ₂ OCH ₃	10,50	0,012	4,044	13	3,427
COO ⁻	10,55*	0,022	7,358	13	6,234
COOCH ₃	9,46	0,022	7,266	14	5,849
CONH ₂	9,38	0,015	5,075	13	4,300
CH(OH) ₂	9,90	0,026	8,055	12	8,278
C ₆ H ₅	10,20	0,036	12,01	13	10,181
CH=CH ₂	10,60	0,013	4,431	17	3,139
C≡CH	9,53	0,030	10,37	15	7,971

* pK_A^1 der Carbonsäure ist $3,64 \pm 0,03$

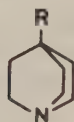
4. DISKUSSION DER RESULTATE

In Tabelle 1 sind die pK_A -Werte von 35 im hiesigen Arbeitskreis hergestellten 4-substituierten Chinuclidinen (1) in Form der Hydroperchlorate zusammengefasst [62]. In der Dissertation W.D. Treffert wird über die Messung der pK_A -Werte der Verbindungen Nr. 1, 2, 3, 4, 9, 19, 20 und 22, in der Dissertation W. Simon über die Messung der pK_A -Werte der Verbindungen Nr. 1 bis 5 und in der Dissertation W. Eckhardt über die Messung der pK_A -Werte der Verbindungen Nr. 23 bis 35 berichtet. Die pK_A -Werte erstrecken sich über einen Bereich von 3,42 pK-Einheiten, nämlich von 11,07 für die schwächste konjugate Säure ($R = t\text{-Butyl}$) bis 7,65 für die stärkste konjugate Säure ($R = \text{Nitro}$). Kolonne 4 der Tabelle 1 zeigt die $pK_A^R - pK_A^H$ -Unterschiede, d.h. die Differenz zwischen den pK_A -Werten 4-substituierter Chinuclidine und den pK_A -Wert des unsubstituierten Chinuclidins. Ein negatives Vorzeichen bedeutet einen elektronenziehenden -I-Effekt, ein positives Vorzeichen einen elektronenabstossenden +I-Effekt. Die Schwankungen der pK_A -Werte einer einzelnen Verbindung in einer Messreihe sind im allgemeinen kleiner als der berechnete Gesamtfehler, so dass von signifikanten pK_A -Differenzen gesprochen werden kann. Wiederholung der Messung des unsubstituierten Chinuclidins ergab den gleichen Wert, den schon D. Treffert und W. Simon bestimmt hatten.

Ueber die Reihenfolge der in dieser Arbeit gemessenen Basizitäten 4-substituierter Chinuclidine können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1) Wie schon Simon [17] feststellte, ist die Methylgruppe (Nr. 2) elektronenziehend relativ zu Wasserstoff, die Aethylgruppe (Nr. 3) gleich wie Wasserstoff und nur die

Tabelle 1: pK_A -Werte von 4-substituierten Chinuclidinen in Wasser bei 25,00°.



1

Nr.	R	pK_A	$pK_A^R - pK_A^H$
1	H	$10,96 \pm 0,02$	
2	CH_3	$10,88 \pm 0,03$	- 0,08
3	CH_2CH_3	$10,95 \pm 0,03$	- 0,01
4	$CH(CH_3)_2$	$11,02 \pm 0,04$	0,06
5	$C(CH_3)_3$	$11,07 \pm 0,03$	0,11
6	$CH=CH_2$	$10,60 \pm 0,01$	- 0,36
7	C_6H_5	$10,20 \pm 0,04$	- 0,76
8	$C\equiv CH$	$9,53 \pm 0,03$	- 1,43
9	CH_2OH	$10,45 \pm 0,01$	- 0,51
10	CH_2OCH_3	$10,50 \pm 0,01$	- 0,46
11	CH_2OCOCH_3	$10,27 \pm 0,03$	- 0,69
12	CH_2OTs	$9,87 \pm 0,03$	- 1,09
13	CH_2Cl	$10,19 \pm 0,02$	- 0,77
14	CH_2Br	$10,13 \pm 0,02$	- 0,83
15	CH_2J	$10,12 \pm 0,02$	- 0,84
16	$CH(OH)_2$	$9,90 \pm 0,03$	- 1,06
17	COO^-	$10,55 \pm 0,02$	- 0,41

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	pK_A	$pK_A^R - pK_A^H$
18	$COOCH_3$	$9,46 \pm 0,02$	- 1,50
19	$COOC_2H_5$	$9,44 \pm 0,01$	- 1,52
20	$COCH_3$	$9,45 \pm 0,01$	- 1,51
21	$CONH_2$	$9,38 \pm 0,01$	- 1,58
22	CN	$8,07 \pm 0,01$	- 2,89
23	OH	$9,44 \pm 0,01$	- 1,52
24	OCH_3	$9,31 \pm 0,01$	- 1,65
25	$OCOCH_3$	$8,99 \pm 0,01$	- 1,97
26	Cl	$8,62 \pm 0,01$	- 2,34
27	Br	$8,49 \pm 0,02$	- 2,47
28	J	$8,70 \pm 0,03$	- 2,26
29	NH_2	$10,10 \pm 0,02$	- 0,86
30	$NHCH_3$	$10,28 \pm 0,02$	- 0,68
31	$N(CH_3)_2$	$10,11 \pm 0,03$	- 0,85
32	$NHCOCH_3$	$9,54 \pm 0,01$	- 1,42
33	$NHCOOC_2H_5$	$9,57 \pm 0,01$	- 1,39
34	NO_2	$7,65 \pm 0,02$	- 3,31
35	SCH_3	$9,46 \pm 0,02$	- 1,50

Isopropyl- und die t-Butyl-Gruppe (Nr. 4 und 5) eindeutig elektronenstossend.

2) Die -I-Effekte der Methylester-, der Aethylester- und der Acetyl-Gruppe (Nr. 18, 19 und 20) sind voneinander kaum zu unterscheiden. Die Dissoziationskonstanten dieser Verbindungen sind innerhalb des Messfehlers gleich.

3) Der Amido-Gruppe (Nr. 21) kann ein etwas stärkerer -I-Effekt als der Ester-Gruppe (Nr. 19) zugeschrieben werden (Unterschied: 0,07 pK-Einheiten). Die Cyano-Gruppe (Nr. 22) besitzt einen fast doppelt so grossen -I-Effekt wie die Ester-Gruppe (Nr. 19), der aber um 0,4 pK-Einheiten geringer ist als derjenige der Nitro-Gruppe (Nr. 34).

4) Die Carboxylat-Gruppe (Nr. 17) weist einen schwachen -I-Effekt auf. Diese Sonderstellung bedarf einer Erklärung, weil in der Literatur dieser Gruppe ein +I-Effekt zugeschrieben wird [63]. In diesen Fällen handelt es sich um aliphatische Dicarbonsäuren, deren Monoanionen $^-\text{OOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ so geknäult sein können, dass die Dissoziation der $-\text{COOH}$ Gruppe durch H-Brückenbildung erschwert wird.

5) In der Messreihe Hydroxymethyl-, Chlormethyl-, Brommethyl-, Jodmethyl-Gruppe (Nr. 9, 13, 14 und 15) steigt der -I-Effekt in der Folge $\text{CH}_2\text{OH} < \text{CH}_2\text{Cl} < \text{CH}_2\text{Br} < \text{CH}_2\text{J}$ an. Das scheint im Widerspruch mit der allgemeinen Annahme zu sein, dass der -I-Effekt mit zunehmender Elektronegativität zunimmt: $\text{J} < \text{Br} < \text{Cl} < \text{F}$ [63] [64]. Eine Sonderstellung nehmen auch die Halogene in 4-Stellung (Nr. 26, 27 und 28) ein; in diesem Fall wird folgende Reihenfolge des -I-Effektes festgestellt: $\text{J} < \text{Cl} < \text{Br}$. Die zusätzliche Methylengruppe in den Verbindungen Nr. 9, 13, 14 und 15 bringt eine Verstärkung

der Basizität von ca. 1,6 pK_A -Einheiten.

6) Bei den Verbindungen Nr. 9, 10, 11 und 12 wird folgende Reihe des -I-Effektes festgestellt: $CH_2OCH_3 < CH_2OH < CH_2OCOCH_3 < CH_2OTs$. Für die direkt in 4-Stellung substituierten Methoxy- und Hydroxy-Gruppen (Nr. 23 und 24) ist die Reihenfolge umgekehrt: $OCH_3 > OH$.

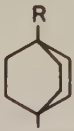
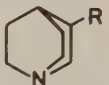
7) Die ungesättigten Vinyl-, Phenyl- und Aethinyl-Gruppen (Nr. 6, 7 und 8) besitzen stark elektronenziehenden Charakter. Durch unsere Messungen wird die Regel bestätigt, wonach der -I-Effekt in der Reihenfolge $CH=CH_2 < C_6H_5 < C\equiv CH$ zunimmt. Die Phenyl-Gruppe (Nr. 7) besitzt einen zweimal stärkeren -I-Effekt, die Aethinyl-Gruppe (Nr. 8) einen viermal stärkeren -I-Effekt als die Vinyl-Gruppe (Nr. 6). Dieser Zusammenhang lässt sich durch die verschiedenen Elektronenkonfigurationen erklären [65] [66]. Vinyl- und Phenyl-Gruppen bilden ihre Einfachbindung durch Verwendung von sp^2 -hybridisierten, trigonalen Orbitalen, die Aethinyl-Gruppe verwendet ein sp -hybridisiertes, lineares Orbital, welches mehr s-Charakter besitzt als die trigonalen und tetraedrischen Kohlenstoff-Orbitale. Somit werden mit zunehmendem Anteil an s-Charakter die Elektronen mehr vom Kohlenstoffkern angezogen, so dass die Elektronegativität dieses Atoms eine Zunahme erfährt.

Im Folgenden sollen die Effekte der in dieser Arbeit beschriebenen Gruppen in 4-Stellung des Chinuclidins mit denjenigen der gleichen Gruppen in anderen Modellverbindungen verglichen werden. Dabei handelt es sich, wie Tabellen 2 und 3 zeigen, um pK_A -Werte bzw. Solvolyseschwindigkeiten.

Ein erster Vergleich wird mit den pK_A -Werten substituerter Essigsäuren RCH_2COOH [12] durchgeführt. Bei diesen Verbindungen schwanken die pK_A -Werte zwischen 2,47 für die Cyano-Gruppe (Nr. 22) und 5,40 für die Carboxylat-Gruppe (Nr. 17), über einen Bereich von 2,93 pK -Einheiten. Die daraus abgeleitete induktive Reihe entspricht nicht derjenigen der 4-substituierten Chinuclidine. Die Carboxylat-Gruppe (Nr. 17) hat in diesem Fall einen starken +I-Effekt. Der Grund ist in der starken Tendenz der Malonsäure zur Bildung von Wasserstoffbrücken zu suchen. Die Methyl-Gruppe (Nr. 2) besitzt einen schwachen +I-Effekt, d.h. Propionsäure ist eine etwas schwächere Säure als Essigsäure. Umgekehrt ist Ameisensäure (pK_A 3,75) eine zehnmal stärkere Säure als Essigsäure. Hier spielt die verschiedene Hinderung der Solvation des Carboxylations durch den Rest R sicher eine Rolle. Schon aus diesem Grunde sind substituierte Essigsäuren, wie sie in Tab. 2 aufgeführt sind, als Modelle zur Erfassung der induktiven Substituenteneffekte wenig geeignet. Solvationshinderung spielt, wie einleitend erklärt wurde, bei 4-substituierten Chinuclidinen keine Rolle.

Wie Tab. 2 zeigt, üben auch die anderen Alkyl-Gruppen (No. 3, 4 und 5) relativ starke +I-Effekte aus.

Tabelle 2

Nr.	R	RCH_2COOH <u>2</u> pK_A in $H_2O/25^\circ$ [12]	 <u>3</u> pK_A in 50-proz. EtOH/ 25° [13] [14]	 <u>4</u> pK_A in H_2O 25° [15]
1	H	4,76	6,87	10,95
2	CH_3	4,87	6,89	10,91
3	C_2H_5	4,82	6,89	10,94
4	$CH(CH_3)_2$	4,80		
5	$C(CH_3)_3$	4,99		11,02
6	$CH=CH_2$	4,35		10,34
7	C_6H_5	4,31		10,23
8	$C\equiv CH$	3,32		9,31
9	CH_2OH	4,50	6,80	
10	CH_2OCH_3	4,46		
13	CH_2Cl	4,10 ¹⁾		
14	CH_2Br	3,99 ¹⁾		
15	CH_2J	4,08 ¹⁾		
17	COO^-	5,40		10,69 ²⁾
18	$COOCH_3$	3,35		9,40
19	$COOC_2H_5$	3,35	6,40	
20	$COCH_3$	3,58		9,67
21	$CONH_2$	3,64		9,67

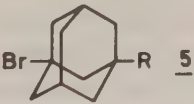
1) Messungen bei $18^\circ C$.

2) wurde in dieser Arbeit als Hydrochlorid gemessen. pK_A^1
der Carbonsäure ist $3,51 \pm 0,04$.

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R	pK _A von <u>2</u>	pK _A von <u>3</u>	pK _A von <u>4</u>
22	CN	2,47	5,90	7,81
23	OH	3,83	6,50	
24	OCH ₃	3,57	6,40	
26	Cl	2,86	6,13	
27	Br	2,90	6,14	
28	J	3,17		
32	NHCOCH ₃	3,67		
34	NO ₂	1,68	5,82	
35	SCH ₃	3,72		

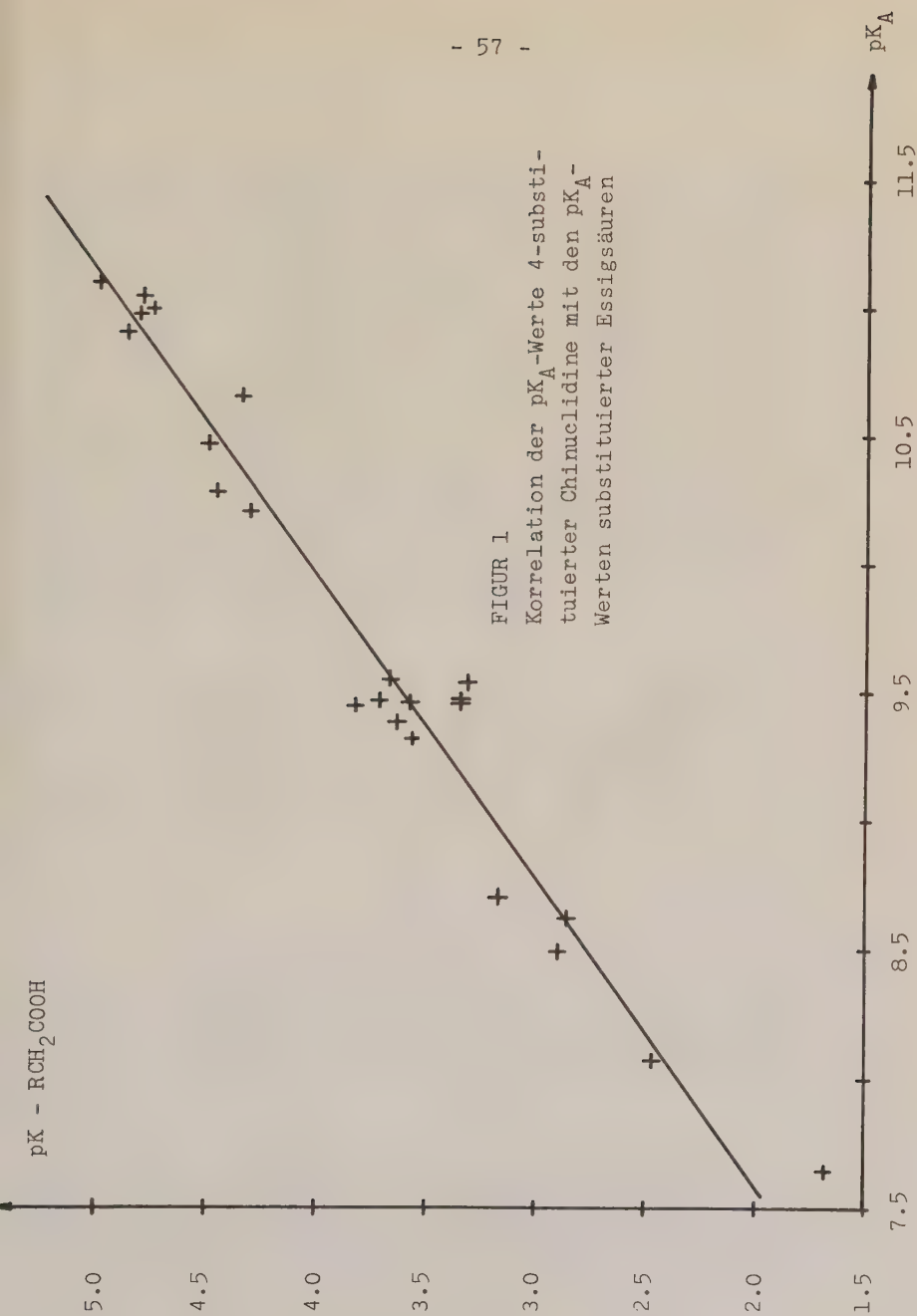
Tabelle 3

Nr.	R	 Solvolyse in 80-proz. EtOH/75°/log k [13]	 Solvolyse in CH ₃ COOH/75°/ log k [13]
1	H	-3,86	-3,95
2	CH ₃	-4,01	-4,47
3	C ₂ H ₅	-3,87	-4,39
4	CH(CH ₃) ₂	-3,72	-4,32
5	C(CH ₃) ₃	-3,54	-4,21
7	C ₆ H ₅	-4,26	-5,09
19	COOC ₂ H ₅	-5,94	-6,10
22	CN	-7,62	-7,60

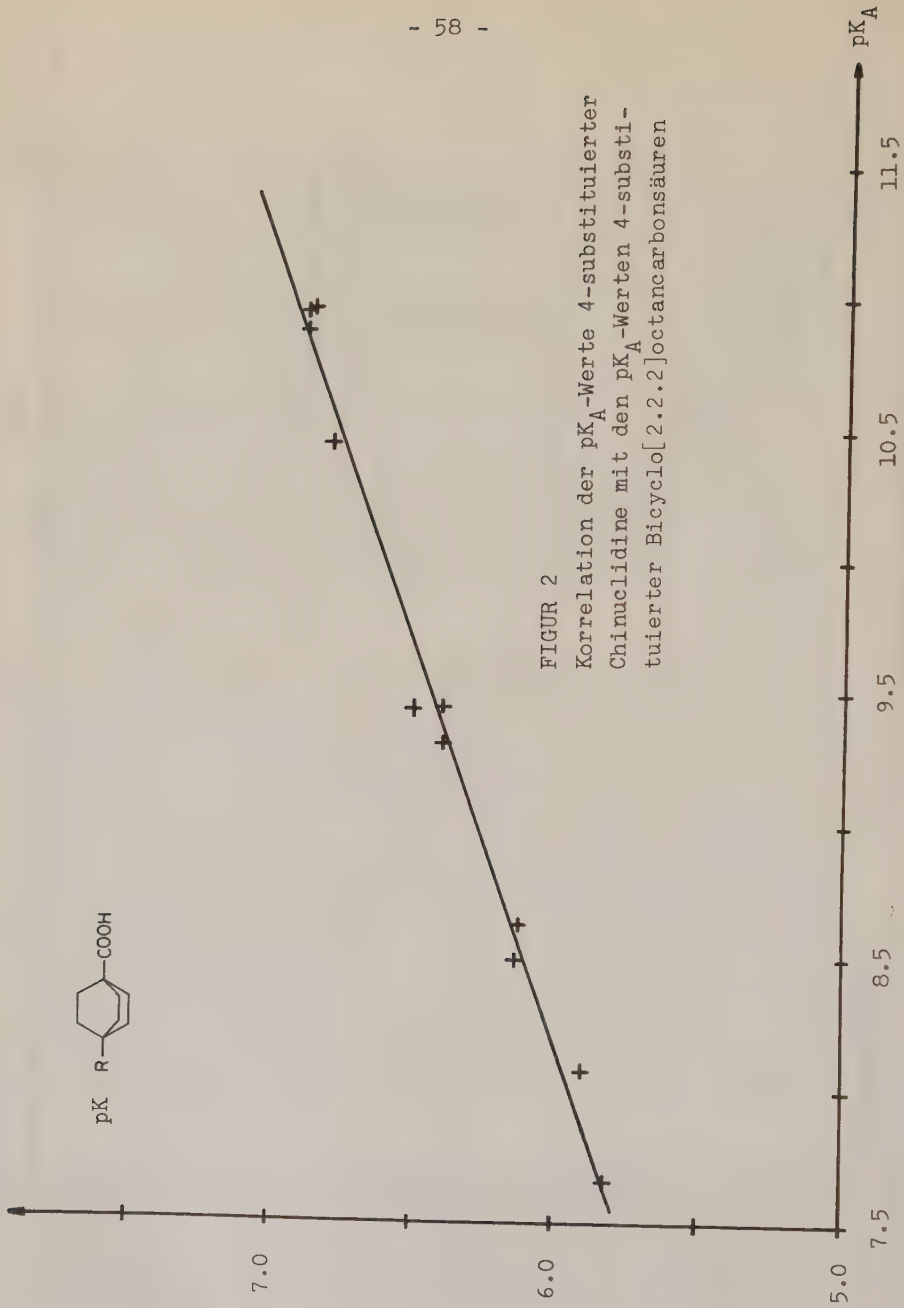
Die anderen Gruppen gehören zu den echten -I-Substituenten. Verschieden als bei den Chinuclidinen 1 ist die Reihenfolge $\text{CH}_2\text{Cl} < \text{CH}_2\text{J} < \text{CH}_2\text{Br}$, weil die mit der Chlormethyl-Gruppe (Nr. 13) substituierte Verbindung eine stärkere Basizität als die mit der Brommethyl-Gruppe (Nr. 14) substituierte besitzt. Im Vergleich zu den 4-substituierten Chinuclidinen (1) scheinen noch die Amido-Gruppe (Nr. 21) einen kleineren -I-Effekt, die Aethinyl-Gruppe (Nr. 8) einen grösseren -I-Effekt als die Ester-Gruppe (Nr. 19) zu besitzen. Die Korrelation der pK_A -Werte substituerter Essigsäuren 2 mit den pK_A -Werten 4-substituierter Chinuclidine 1 zeigt trotzdem einen ungefähr linearen Verlauf (Figur 1, Korrelationskoeffizient $r = 0,9788$), wenn die Carboxylat-Gruppe nicht einbezogen wird.

Ein Vergleich der pK_A -Werte 4-substituierter Bicyclo-octancarbonsäuren (3) [13] [14] und Chinuclidine (1) sollte aufzeigen, ob die Substituenteneffekte einander proportional sind (Tab. 2). Für die Bicyclooctanderivate sind zu wenige Daten bekannt, um ein genaues Studium dieser Frage zu erlauben. Mit den wenigen zur Verfügung stehenden pK_A -Werten wurde eine recht gute Korrelationskurve erhalten (Figur 2, Korrelationskoeffizient $r = 0,9939$). Eine sehr genaue Uebereinstimmung war aber nicht zu erwarten, da die pK_A -Differenzen bei den bicyclischen Carbonsäuren 3 äusserst klein sind und sich die beiden Messreihen zudem auf verschiedene Lösungsmittel beziehen. Ueber die Stellung des Wasserstoffs in dieser Reihe wurde schon in anderen Arbeiten diskutiert [16] [17].

Ein kleinerer Abstand zwischen Reaktionsort und Substituent liegt in den 3-substituierten Chinuclidinen (4) [15] vor. Erwartungsgemäss bewirken die Substituenten in diesem Fall grössere pK -Unterschiede. Ein Vergleich von 3- und 4-substituierten Chinuclidinen zeigt einige bemerkens-



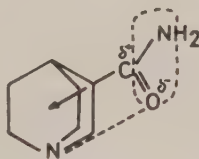
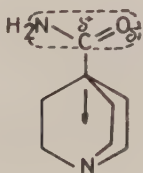
FIGUR 1
Korrelation der pK_A -Werte 4-substituiert
er Chinclidine mit den pK_A -
Werten substituierter Essigsäuren



FIGUR 2

Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierter Chinuclidine mit den pK_A -Werten 4-substituierter Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren

werte Unregelmässigkeiten (Tabelle 1 und 2). So ist 4-Vinylchinuclidin (Nr. 6) und 4-Aethinylchinuclidin (Nr. 8) eine stärkere Base als 3-Vinyl- bzw. 3-Aethinylchinuclidin. Die 3- und 4-substituierten Methylester (Nr. 19) besitzen ungefähr die gleiche Basizität, wie auch 3- und 4-Phenylchinuclidin (Nr. 7). In beiden Reihen bewirkt die Cyano-Gruppe (Nr. 22) die geringste Basizität. Die Carboxylat-, Amido- und Acetyl-Gruppe (Nr. 17, 21 und 20) üben in der 4-Stellung einen stärkeren -I-Effekt als in der 3-Stellung, obwohl sie um eine C-C-Bindung weiter vom Stickstoffatom entfernt sind. Offenbar sind der direkte Abstand und die Orientierung des Substituenten-Dipols zum Stickstoffatom ausschlaggebend und nicht die Kettenlänge.



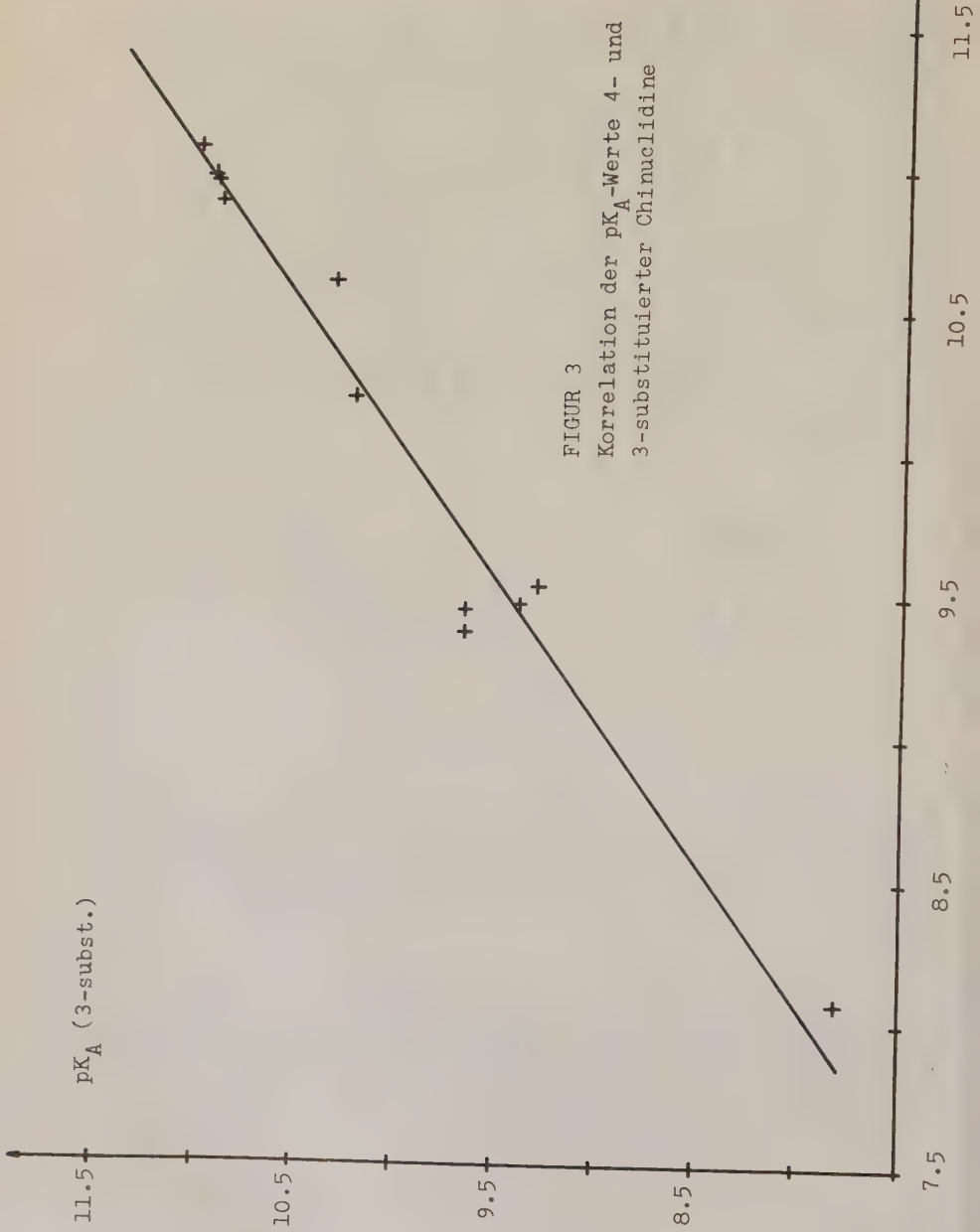
Trotz der erwähnten Diskrepanzen ist die Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierter Chinuclidine (1) mit den pK_A -Werten der entsprechenden 3-substituierten Chinuclidine (4) relativ gut (Figur 3, Korrelationskoeffizient $r = 0,9832$).

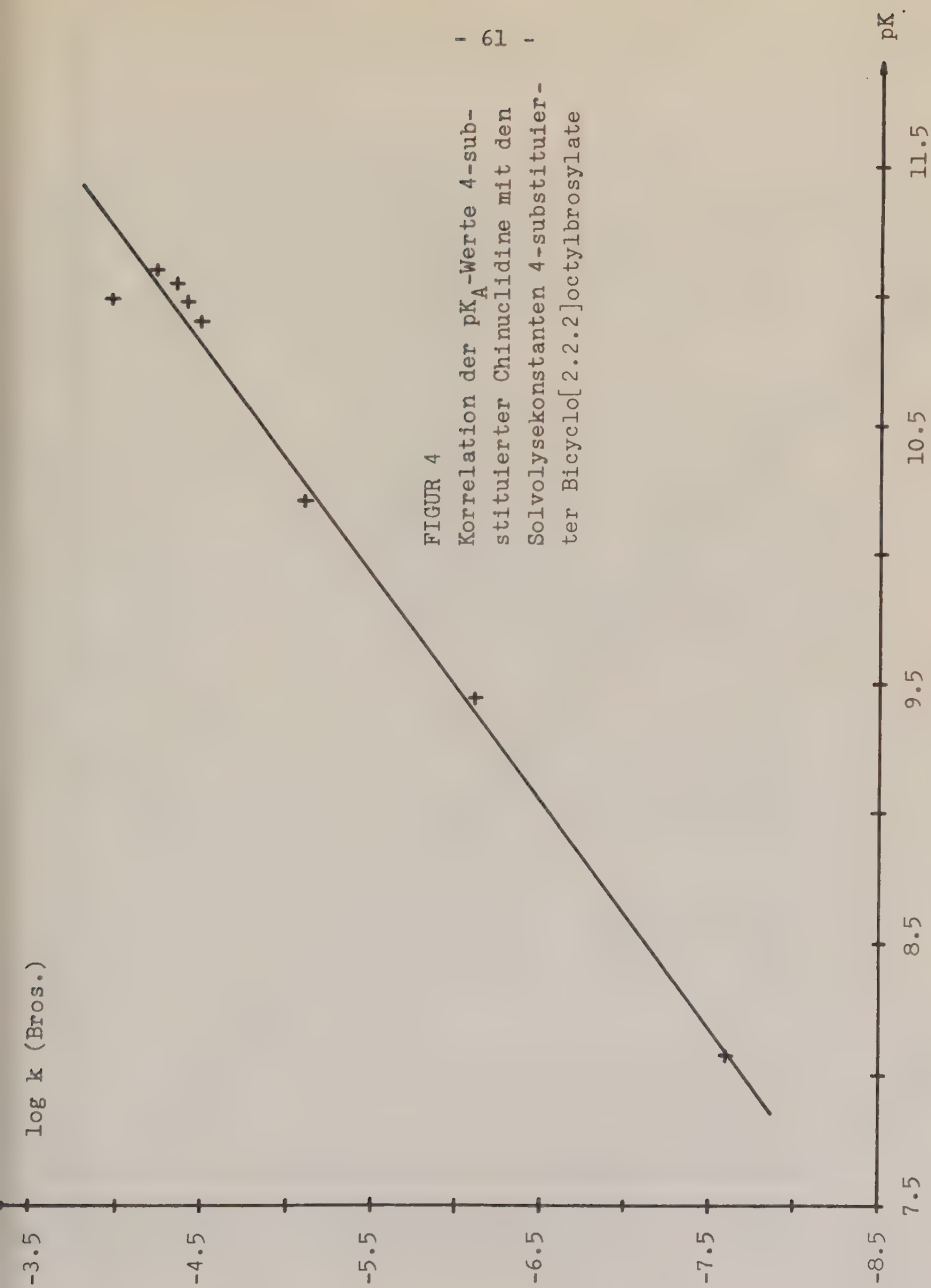
Weniger Interesse besitzt die Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierter Chinuclidine mit den Logarithmen der Solvolyskonstanten von 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]-octylbrosylaten (5) [13] (Figur 4, $r = 0,9969$) und von

pK_A (3-subst.)

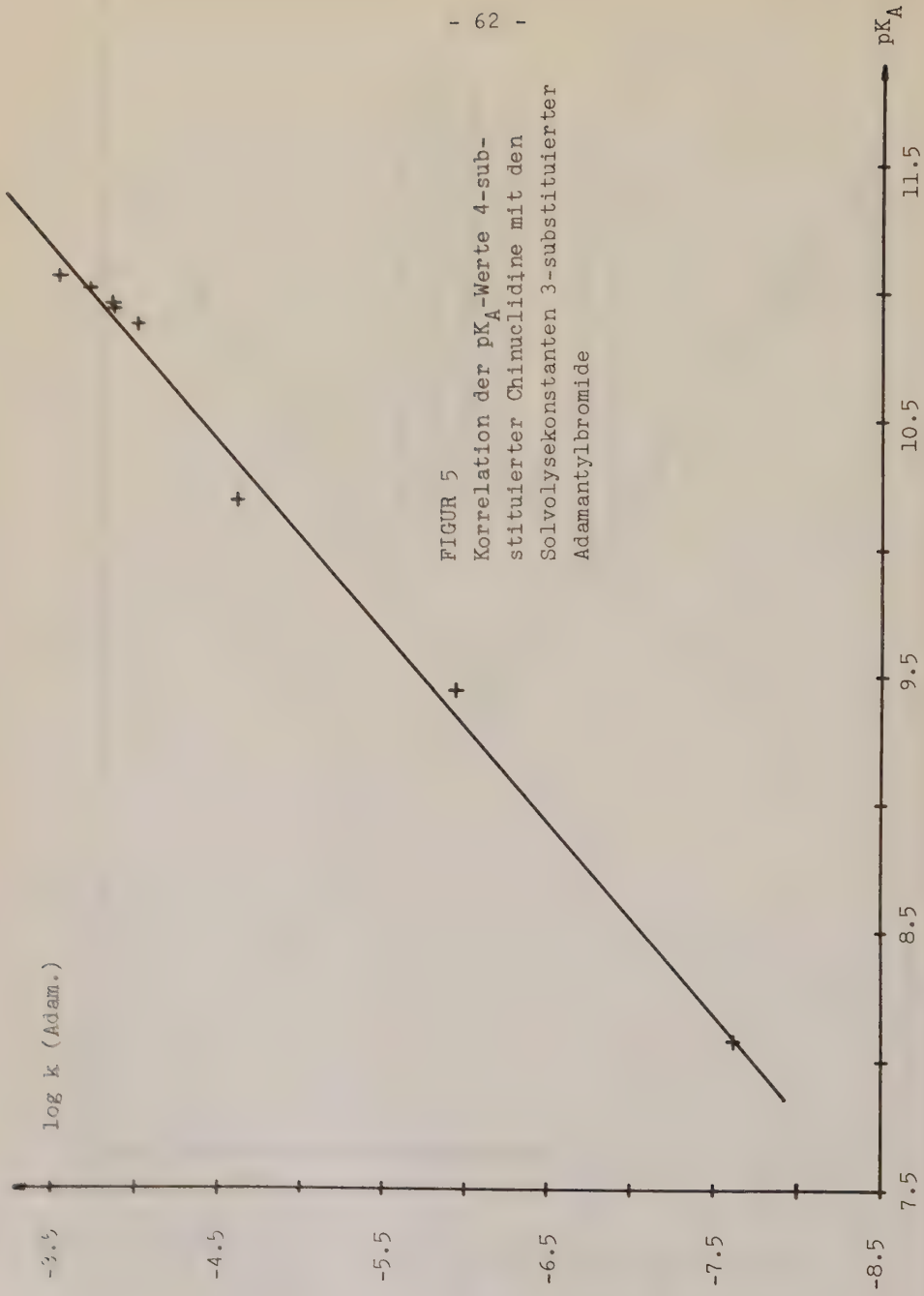
pK_A

FIGUR 3
Korrelation der pK_A -Werte 4- und
3-substituierter Chinuclidine





FIGUR 5
Korrelation der pK_A -Werte 4-substituerter Chinucidine mit den Solvolysekonstanten 3-substituierter Adamantylbromide



3-substituierten Adamantylbromiden (6) [13] (Figur 5, $r = 0,9929$). Den wenigen in der Literatur vorhandenen Daten (Tab. 3) darf man entnehmen, dass jeweils der gleiche Effekt gemessen wird, obwohl es sich um den Vergleich von zwei verschiedenen Grössen, pK -Werten und Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten handelt.

Interessanter scheint die Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierter Chinuclidine (1) mit den polaren Substituentenkonstanten, die von verschiedenen Autoren im Laufe der Jahre vorgeschlagen worden sind (Tabelle 4). Die σ_{meta} -Werte wurden von Hammett [5] [6] als Parameter für die Charakterisierung polarer Substituenteneffekte am Benzolring eingeführt. Eine Korrelation dieser Konstanten mit den pK_A -Werten 4-substituierter Chinuclidine ist kaum ersichtlich, wie Figur 6 zeigt. Es können zur Not zwei Gruppen von Substituenten unterschieden werden, deren Punkte näherungsweise auf zwei verschiedenen Geraden eingereiht werden können. Der oberen Geraden entsprechen Substituenten, die nur einen polaren Effekt zeigen (COOCH_3 , CONH_2 , COO^- , CH_3 etc.), weil keine Resonanz mit dem Phenyl-Ring möglich ist. Auf der unteren Geraden liegen die Substituenten, die noch einen Resonanzeffekt zeigen (Cl , OCH_3 , OH , NH_2 etc.). Es wird also bestätigt, dass die σ_{meta} -Konstanten keine reine polare Parameter darstellen, sondern einen Resonanzanteil enthalten.

Der Vergleich mit den σ^* -Werten von Taft [1], soweit verfügbar, ergibt eine befriedigende Korrelation (Figur 7, Korrelationskoeffizient $r = -0,9934$), wenn die unsubstituierte Verbindung (Nr. 1) weggelassen wird. Diese Sonderstellung des Wasserstoffs wurde schon in anderen Arbeiten [16] [17] diskutiert.

Tabelle 4

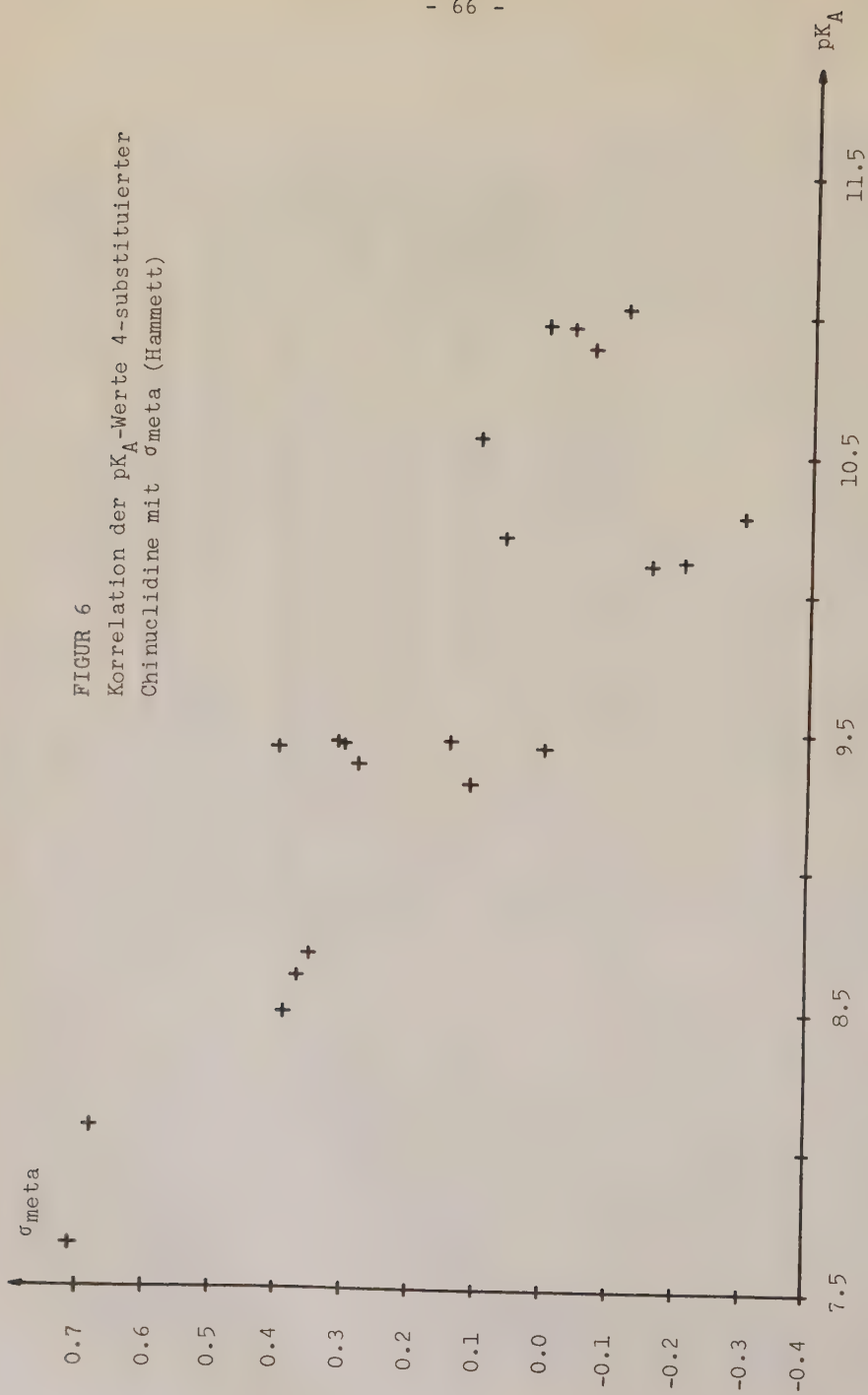
Nr.	R	pK _A	σ_{meta} (Hammett) [6]	σ^* (Taft) [1]	$\sigma_I^{1)}$ (Taft) [11]	σ_I (Charton) [12]
1	H	10,96	0,00	0,49	0,00	0,00
2	CH ₃	10,88	-0,07	0,00	-0,08	-0,05
3	CH ₂ CH ₃	10,95	-0,04	-0,10	-0,03	-0,05
4	CH(CH ₃) ₂	11,02	-0,12	-0,19		-0,03
5	C(CH ₃) ₃	11,07		-0,30		-0,07
6	CH=CH ₂	10,60			0,01	0,09
7	C ₆ H ₅	10,20	0,06	0,60	0,08	0,10
8	C $\equiv$ CH	9,53				0,35
9	CH ₂ OH	10,45		0,555	0,01	0,05
10	CH ₂ OCH ₃	10,50		0,52		0,07
11	CH ₂ OCOCH ₃	10,27				
12	CH ₂ OTs	9,87				
13	CH ₂ Cl	10,19		1,05	0,14	0,15
14	CH ₂ Br	10,13		1,00		0,18
15	CH ₂ J	10,12		0,85		0,16
16	CH(OH) ₂	9,90				
17	COO ⁻	10,55	0,10		-0,35	-0,17
18	COOCH ₃	9,46	0,31	2,00		0,34
19	COOC ₂ H ₅	9,44	0,40		0,21	0,34
20	COCH ₃	9,45	0,30	1,65	0,23	0,29
21	CONH ₂	9,38	0,28		0,21	0,27
22	CN	8,07	0,68	3,64	0,53	0,58

1) Es wurden die Werte für schwach protische Lösungsmittel

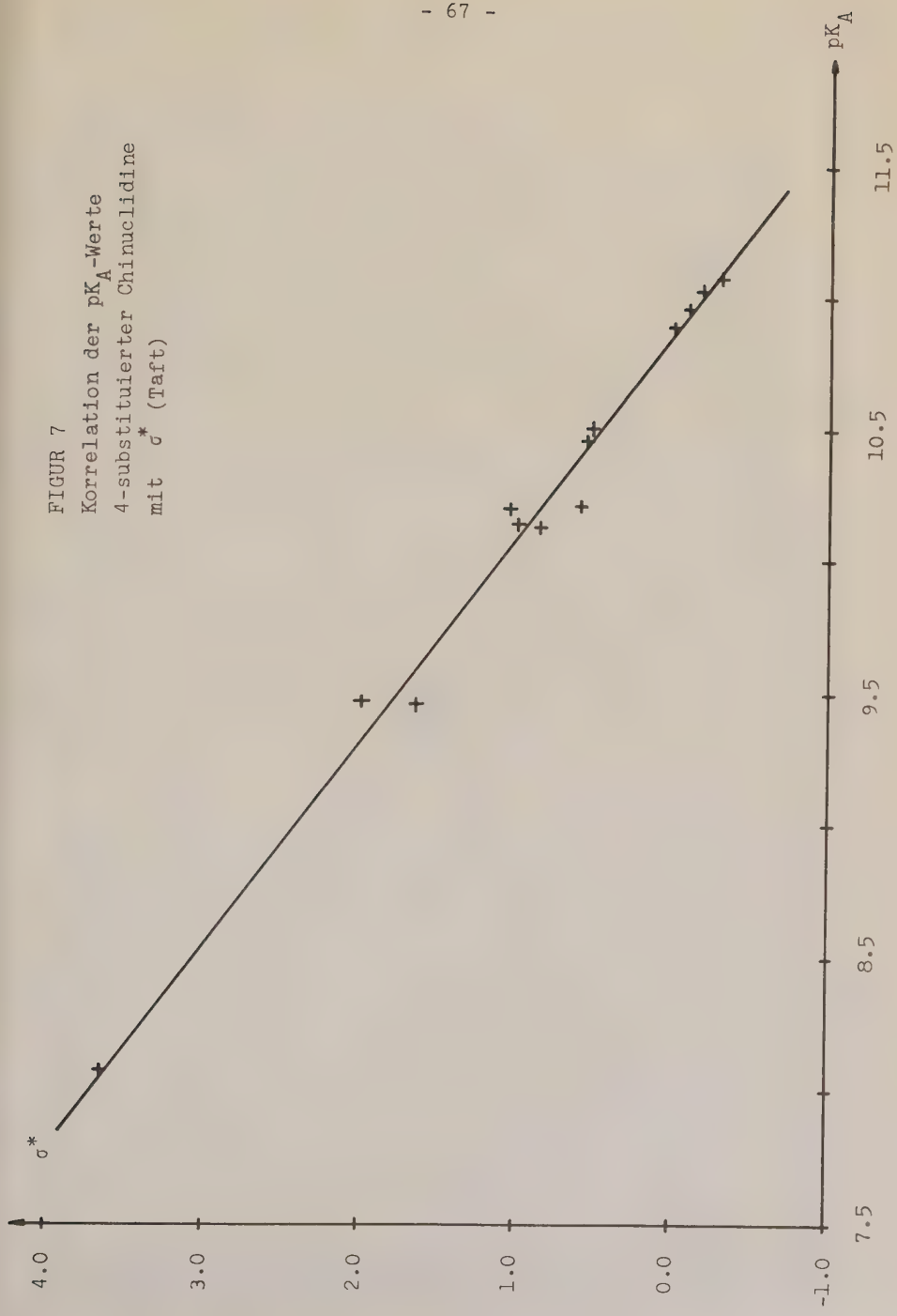
Tabelle 4 (Fortsetzung)

Nr.	R	pK _A	σ_{meta} (Hammett) [6]	σ^* (Taft) [1]	σ_I (Taft) [11]	σ_I (Charton) [12]
23	OH	9,44	-0,002		0,16	0,25
24	OCH ₃	9,31	0,11		0,29	0,25
25	OCOCH ₃	8,99			0,33	
26	Cl	8,62	0,37			0,47
27	Br	8,49	0,39		0,44	0,45
28	J	8,70	0,35			0,52
29	NH ₂	10,10	-0,16		0,05	
30	NHCH ₃	10,28	-0,30			
31	N(CH ₃) ₂	10,11	-0,21		0,10	
32	NHCOCH ₃	9,54			0,24	0,25
33	NHCOOC ₂ H ₅	9,57				0,32
34	NO ₂	7,65	0,71		0,60	
35	SCH ₃	9,46	0,14		0,14	0,25

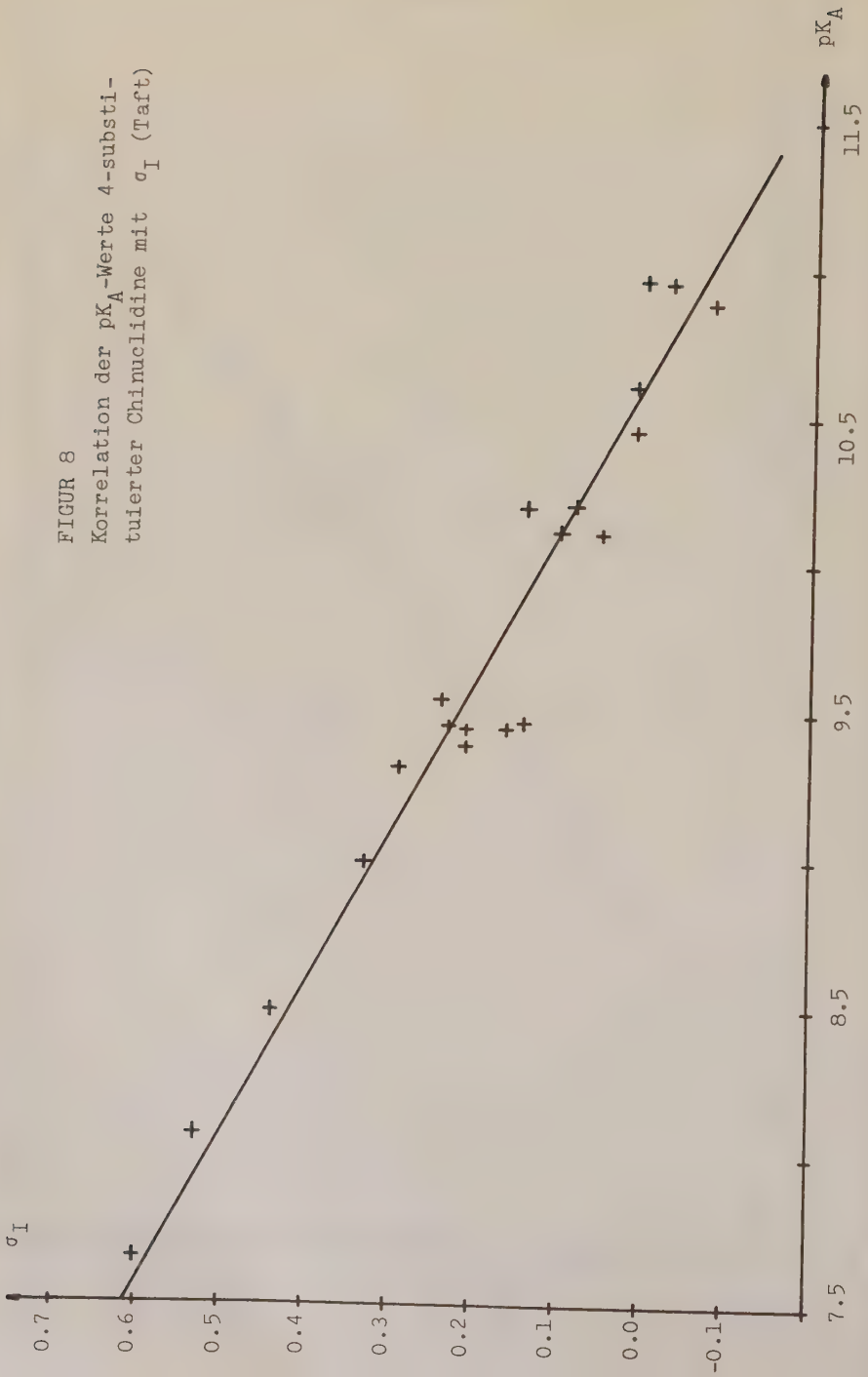
FIGUR 6
Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierter
Chinuclidine mit σ_{meta} (Hammett)



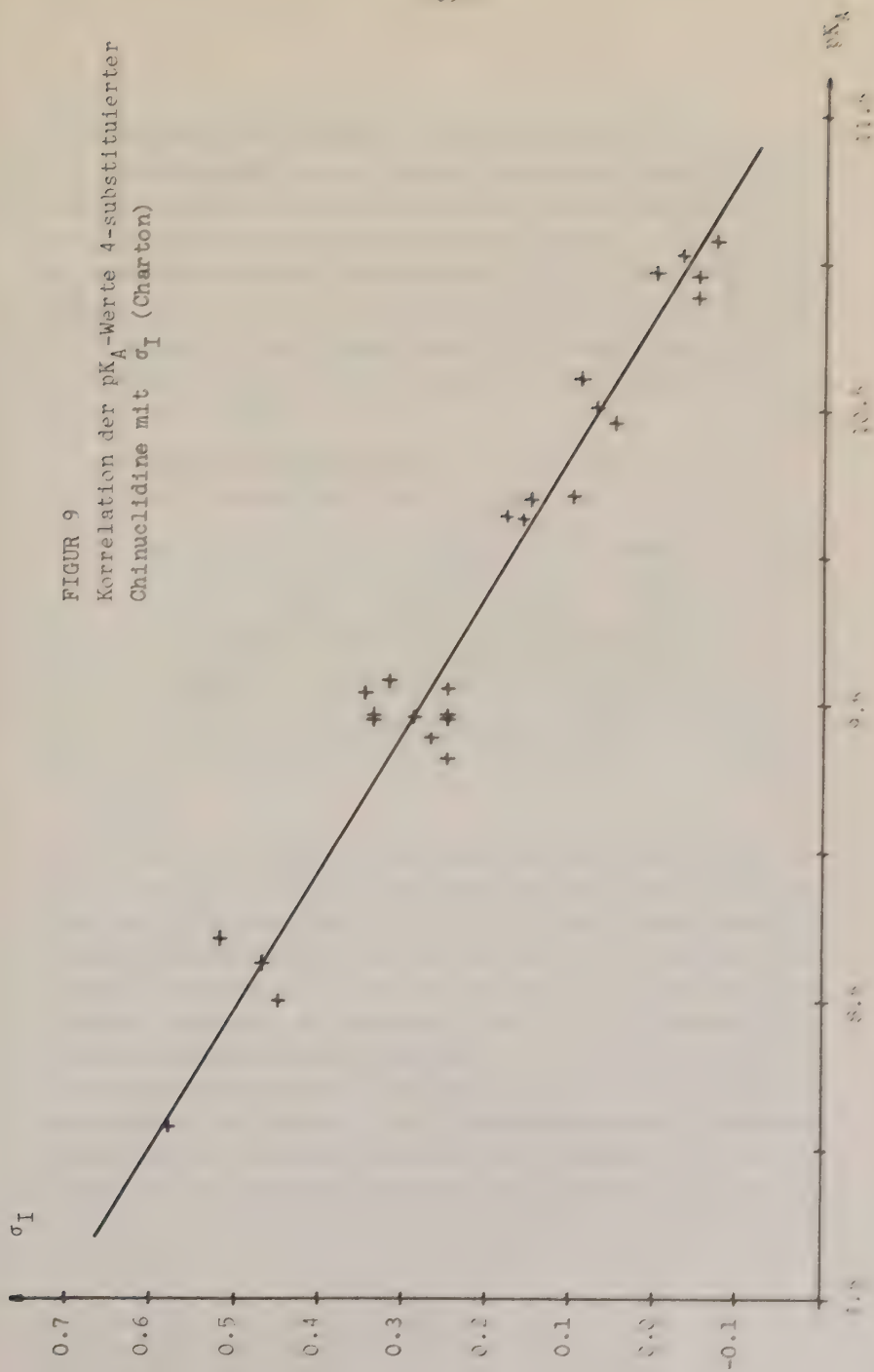
FIGUR 7
Korrelation der pK_A -Werte
4-substituierter Chinuclidine
mit σ^* (Taft)



FIGUR 8
Korrelation der pK_A -Werte 4-substi-
tuierter Chinuclidine mit σ_I (Taft)



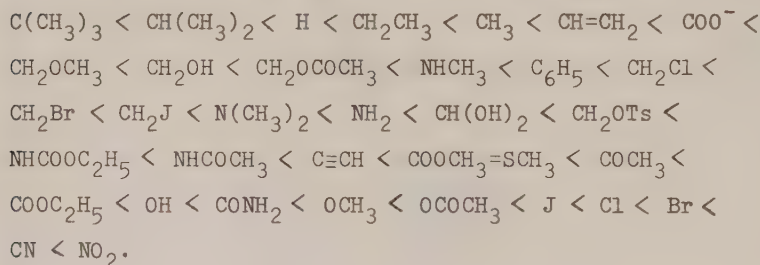
FIGUR 9
Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierter
Chinuclidine mit σ_I (Charton)



Die Korrelationen mit den σ_I -Werten von Taft [11] (Figur 8, Korrelationskoeffizient $r = -0,9759$) und mit den σ_I -Werten von Charton [12] (Figur 9, Korrelationskoeffizient $r = -0,9764$) sind sehr ähnlich und recht unbefriedigend. In beiden Fällen kann die Carboxylat-Gruppe (Nr. 17) nicht einbezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beste Übereinstimmung von den σ^* -Werten von Taft geliefert wird.

Anhand der pK_A -Werte von 4-substituierten Chinuclidinen kann also eine induktive Reihe aufgestellt werden:



Der t-Butyl-Gruppe wird ein leichter +I-Effekt zugeschrieben; die Nitro-Gruppe besitzt den stärksten -I-Effekt. Einer Erklärung bedarf jedoch die auftretende Sonderstellung des Wasserstoffatoms und der Carboxylat-Gruppe innerhalb der induktiven Reihe. Zur Deutung der Sonderstellung des Wasserstoffs können die Schlussfolgerungen verschiedener Autoren [67] [68] [69] [70] [71] in Betracht gezogen werden, wobei die Methyl-Gruppe, wenn am sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff gebunden, elektronenziehende Kraft in bezug auf Wasserstoff besitzt. Im Falle der Carboxylat-Gruppe, welcher theoretisch ein starker +I-Effekt zuzuschreiben wäre [63], muss sehr

wahrscheinlich ein -I-Effekt angenommen werden.

Die Resultate dieser Arbeit, sowie derjenigen von Treffert, Simon und Eckhardt, bestätigen die Erwartung, dass sich 4-substituierte Chinuclidine (1) als die bisher besten Modelle zur Bestimmung von polaren Substituentenkonstanten erweisen würden. Es bleibt nun abzuwarten, ob die im Gang befindlichen Messungen der Methylierungsgeschwindigkeit von 4-substituierten Chinuclidinen [19] zum gleichen Ergebnis führen.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in der Regel auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Die Fehlergrenze beträgt unterhalb 200° C ca. $\pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$. Die Bestimmung der Schmelzpunkte in zugeschmolzenen Kapillarrohren wurde auf einem Schmelzpunktapparat nach Tottoli ausgeführt; sie sind ebenfalls korrigiert.

Die IR.-Spektren wurden auf einem Beckmann-IR-8-Spektrophotometer aufgenommen.

Die Aufnahme der NMR.-Spektren mit einem Varian-A-60-Spektrometer besorgten die Herren K. Aegerter, P. Radimerski und E. Sendi. Die chemischen Verschiebungen in ppm beziehen sich auf Tetramethylsilan als interner Standard (= 0). Es bedeuten: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = breites Signal.

Die gaschromatographischen Analysen erfolgten auf einem Perkin-Elmer F 11 mit Ionisationsdetektor.

Die Hydroperchlorate der Chinuclidine wurden je nach Substituent nach den folgenden zwei Methoden hergestellt:

- a) In die acetonische Lösung der Base wurde mit einer Mikropipette die berechnete Menge 60-proz. wässriges HClO_4 gegeben. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde mit abs. Aether gewaschen und umkristallisiert.
- b) Die wässrige Lösung der reinen Hydrochloride wurde mit der berechneten Menge einer titrierten Silberperchlorat-Lösung umgesetzt, anschliessend über Cellite filtriert und eingedampft.

Reinheitsprüfungen erfolgten dünnschichtchromatographisch auf neutralem Alox.

Die Elementaranalysen wurden von Herrn E. Thommen ausgeführt. Der absolute Fehler beträgt $\pm 0,3 \%$.

(1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4-)essigsäure (8) wurde nach Grob und Treffert [16] [23] aus 1-Benzyl-4-piperidon (6) hergestellt. Aus Wasser Prismen vom Smp. $241-246^\circ$ Zers., unkorrt. (Lit. [23]: Smp. $234-236^\circ$ Zers., unkorrt.). Der Misch-Smp. mit authentischem Material ergab keine Depression. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3400 breit (OH assoz.), 1690 (COOH) und 1610 (COO^-).

Anhydrid der (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4-)essigsäure (9) wurde nach Grob und Treffert [16] [23] aus der Dicarbonsäure 8 durch Kochen in Acetanhydrid hergestellt. Aus Isopropyl-äther Blättchen vom Smp. $123-125^\circ$ (Lit. [23]: Smp. $123-125,5^\circ$). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 2810 und 2770 (tert. Amin); 1870, 1840, 1790 und 1770 (C=O).

2-(1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidyl-4)-äthanol (12)

a) 13,9 gr (50 mMol) fein zerriebene Dicarbonsäure 8 wurden langsam zu 4 gr (105 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wurde 4 Tage unter Rückfluss gekocht und dann unter Eiskühlung mit 20 ml einer 4-proz. wässrigen NaOH-Lösung hydrolysiert. Der weisse, körnige Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit heissem Aether extrahiert. Die vereinigten Filtrate wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über P_2O_5 im Vakuum getrocknet (11,5 gr

92 %) und lieferte nach der Kristallisation aus Benzol/Petroläther 10,6 g (85 %) Diol 12, Smp. 85-86°, als farblose Blättchen.

- b) Eine Lösung von 16 gr (48 mMol) Diester 16 in 40 ml abs. Tetrahydrofuran (frisch über CaH_2 dest.) wurde während 1 Std. zu 2,4 gr (55 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 80 ml abs. Aether zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde dann mit 10 ml 1 N NaOH hydrolysiert. Der sich bildende körnige Niederschlag wurde abfiltriert, mit THF gewaschen und mit CH_2Cl_2 über Nacht kontinuierlich extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, wobei 9,1 gr (75 %) eines gelben Oeles zurückblieben, das langsam kristallisierte, Smp. 81-84°. Nach Umkristallisation aus Benzol/Petroläther 7,25 gr (60 %) Diol 12 als Blättchen vom Smp. 85-86°. IR.-Spektrum in CHCl_3 (cm^{-1}): 3360 (OH assoz.), 2820 und 2770 (tert. Amin). NMR.-Spektrum in CDCl_3 (ppm): 1,3-1,65 (6H, m) Piperidinprotonen und $\text{CH}_2\text{-C-O}$; 2,25 - 2,5 (4H, m) Piperidinprotonen; 3,42 (2H, s) $\text{-CH}_2\text{-O}$; 3,5 (2H, s) $\text{-CH}_2\text{-N}$; 3,53-3,8 (2H, t) $\text{-C-CH}_2\text{-O}$; 4,2 (2H, b) -OH . Auf Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 4,2 ppm; 7,28 (5H, s).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ Ber. C 72,25 H 9,30 N 5,62 %
(249,13) Gef. C 72,01 H 9,32 N 5,57 %

Lacton der (1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidyl-4-)essigsäure (10b)

- a) Zu einer Lösung von 100 mgr (2,6 mMol) Natriumborhydrid in 30 ml Isopropanol wurden langsam 500 mgr (1,92 mMol) Anhydrid 9 in 20 ml Isopropanol zugetropft. Das Gemisch

wurde bei Zimmertemperatur während 42 Std. gerührt und nach Abdampfen des Lösungsmittels am RV mit 1 N HCl sauer gestellt und auf dem Dampfbad 15 Min. erwärmt. Dann wurde mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung basisch gestellt und dreimal mit CHCl_3 extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es verblieben 400 mgr (86 %) eines zähen Oeles, das langsam erstarrte. Das Produkt enthielt auf Grund des Gaschromatogramms ¹⁾ nur das Lacton 10b. Aus Pentan Prismen vom Smp. 72-73° (Lit. [23]: Smp. 72-73,5°). IR.-Spektrum in CHCl_3 (cm^{-1}): 1780 (C=O), 2820 und 2780 (tert. Amin). NMR.-Spektrum in CDCl_3 (ppm): 1,55-1,85 (4H, m) Piperidinprotonen; 2,3-2,55 (4H, m) Piperidinprotonen; 2,37 (2H, s) $\text{CH}_2\text{-CO-O}$; 3,5 (2H, s) $\text{-CH}_2\text{-N}$; 4,07 (2H, s) $\text{CH}_2\text{-O-CO}$; 7,3 (5H, s).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	Ber.	C	73,44	H	7,81	N	5,71 %	²⁾
(245,31)	Gef.	C	73,48	H	7,68	N	5,71 %	

1) Eine Lösung von 500 mgr (1,92 mMol) Anhydrid 9 in 150 ml abs. THF (frisch über LiAlH_4 dest.) wurde mit 975 mgr (3,84 mMol) Lithium tri-t-butoxyaluminiumhydrid [39b] versetzt. Die Reaktionslösung wurde während 4 Std. bei Zimmertemperatur stark gerührt, wobei eine dichte, weisse Trübung entstand. Dann wurde am RV eingeeengt und in möglichst wenig Wasser aufgelöst. Die Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert und auf dem Dampfbad 15 Min. erwärmt.

1) Zur Untersuchung der Lactone 10a und 10b wurde eine 2,5 proz. SE 52 Säule verwendet. Die Retentionszeiten betrugen (Temperaturprogramm: 190-250° mit einem Gradient von 3°/Min.): für Lacton 10a 11 Min. 6 sec., für Lacton 10b 11 Min. 36 sec.

2) Analysenwerte sind der Dissertation von D. Treffert entnommen.

Anschliessend wurde mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung basisch gestellt und dreimal mit CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 190 mgr (41 %) eines leicht gelben, zähen Oeles erhalten, das langsam kristallin erstarrte und auf Grund des Gaschromatogramms Lacton 10b und Spuren des Isomeren 10a enthielt. Nach Umkristallisation aus Pentan wurden 150 mgr reines Lacton 10b isoliert, Smp. 68-69° (Lit. [23]: Smp. 72-73,5°). Ein Misch-Smp. mit obiger Verbindung ergab keine Depression.

Gemisch der Lactone 10a und 10b

- a) Zu einer gut gerührten Lösung von 206 mgr (5,46 mMol) NaBH_4 in 40 ml Diglyme (über CaH_2 dest.) wurden 500 mgr (1,82 mMol) Dicarbonsäure 8 und 240 mgr (1,82 mMol) Aluminiumtrichlorid hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde während 3 Std. bei 80° gerührt, wobei eine weisse Trübung entstand. Dann wurde die weisse Suspension am RV eingeeengt und der Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen. Zur Zerstörung des unverbrauchten NaBH_4 wurde dann vorsichtig mit ca. 10 ml konz. HCl hydrolysiert und 15 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Versetzen mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung bis zur basischen Reaktion wurde dreimal mit je 50 ml CHCl_3 extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels und Trocknen am Wasserstrahlvakuum bei 70° ergaben 200 mgr (45 %) eines farblosen, zähen Oeles, das langsam erstarrte und auf Grund des Gaschromatogramms die isomeren Lactone 10a und 10b im Verhältnis von 1:1 enthielt.

- b) Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 100 mgr (2,6 mMol) NaBH_4 und 110 mgr (2,6 mMol) LiCl in 45 ml abs. Monoglyme (über CaH_2 dest.) während 24 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Zur entstandenen Suspension gab man 500 mgr (1,92 mMol) Anhydrid 9 hinzu und rührte während 48 Std. bei Zimmertemperatur. Dann wurde das Lösungsmittel am RV abdestilliert. Die Lösung des Rückstandes in Wasser wurde mit konz. HCl versetzt und 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung auf pH 8 gestellt und dreimal mit CHCl_3 extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (360 mgr, 80 %) enthielt auf Grund des Gaschromatogramms die isomeren Lactone 10a und 10b im Verhältnis von 1:15.
- c) In einem 750-ml-Sulfierkolben wurden 6,5 gr (26 mMol) Dialkohol 12 in 300 ml abs. Toluol aufgelöst und auf Rückflusstemperatur geheizt. Nachdem die Lösung kochte, wurden 42 gr Fétizon-Reagens [44b] hinzugegeben und die Suspension unter gutem Rühren wieder zum Rückfluss gebracht. Der Verlauf der Reaktion wurde gaschromatographisch untersucht. Nachdem kein Edukt mehr feststellbar war (3 bis 4 Std.) wurde über Cellite vom schwarz gewordenen Reagens filtriert und mit abs. Benzol gewaschen. Die resultierende, leicht gelbe, klare Lösung wurde am RV eingedampft. Der braune, zähe Rückstand (6,1 gr, 95 %) kristallisierte nach Trocknung am Wasserstrahlvakuum bei 70° langsam. Das erstarrte Produkt enthielt auf Grund des Gaschromatogramms die isomeren Lactone 10a und 10b im Verhältnis 1,7:1,0. IR.-Spektrum in CHCl_3 (cm^{-1}): 1780 (C=O), 2820 und 2780 (tert. Amin).

Hydrobromid von 4-Carbäthoxychinucidin (5b) wurde nach Grob und Treffert [23] aus dem Gemisch der Lactone 10a und 10b hergestellt. Aus Aethanol/Aether Blättchen vom Smp. 257-264° (Lit. [23]: Smp. 255-261° unkorri.). Der Misch-Smp. mit authentischem Material ergab keine Depression. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1725 (C=O), 1270 (C-O-C), 2800-2300 (Amin-Salz) *).

4-Hydroxymethylchinucidin (5c) wurde nach Grob und Treffert [16] aus 4-Carbäthoxychinucidin (5b) durch Reduktion mit LiAlH_4 hergestellt. Aus CHCl_3 /Pentan lange Nadeln vom Smp. 138° (subl.) (Lit. [16]: Smp. 138°). IR.-Spektrum in CHCl_3 (cm^{-1}): 3620 (OH), 3100 breit (OH), 1055 (C-O).

4-Carbamoylchinucidin (5e)

0,5 gr (1,9 mMol) Ester 5b wurden mit 7 ml 18-proz. Salzsäure während 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen am RV und Waschen mit abs. Aether wurde der hellgelbe Rückstand rasch (Veresterungsgefahr) aus Alkohol umkristallisiert. Es resultierten 0,34 gr Hydrochlorid von 4-Chinucidin-carbonsäure (5g) (mit wenig Hydrobromid verunreinigt) in Form von Nadeln, Smp. > 350° (Lit. [24]: Smp. > 370°). 0,24 gr (1,25 mMol) des obigen Salzes 5g wurden während 4 Std. in 6 ml Thionylchlorid unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde die klare, hellgelbe Lösung eingedampft und mit 10 ml abs. CHCl_3 überschichtet

*) Die Herstellung einer grösseren Menge des Materials geschah nach der Vorschrift von Grob und Eckhardt [23]. Die Synthese wurde teilweise von Herrn R. Biemann durchgeführt.

(Absolutierung von CHCl_3 : sechsmaliges Schütteln mit dem gleichen Volumen Wasser, Trocknen über P_2O_5 und Destillieren über P_2O_5). Die so erhaltene Suspension wurde bei 0° mit trockenem NH_3 -Gas gesättigt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde das Gemisch mit einer ges. K_2CO_3 -Lösung bis zur Auflösung des Festkörpers versetzt, die entstehende wässrige Schicht abgetrennt und diese viermal mit frischem CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der pulverige Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert und lieferte 170 mgr (89 %) 4-Carbamoylchinuclidin (5e) in Form von Blättchen, Smp. $233\text{--}234^\circ$ subl., geschl. Kapillar (Lit. [34]: Smp. $222\text{--}224^\circ$). IR.-Spektrum in CHCl_3 (cm^{-1}): 3540, 3420, 1590 (NH, Amid); 1675 (C=O). NMR.-Spektrum in CDCl_3 (ppm): 1,5-1,85 (6H, m); 2,7-3,1 (6H, b); 5,7-6,2 (2H, b).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	Ber.	C	62,30	H	9,15	N	18,17 %
(154,21)	Gef.	C	62,04	H	9,13	N	18,42 %

Hydroperchlorat: aus Methanol Blättchen vom Smp. $209\text{--}211^\circ$.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$	Ber.	C	37,28	H	6,25	N	11,00 %
(254,61)	Gef.	C	37,48	H	5,99	N	10,81 %

4-Cyanochinuclidin (5f)

0,6 gr (3,9 mmol) 4-Carbamoylchinuclidin (5e) wurden mit 2,5 gr P_2O_5 und 4 gr Seesand gut vermischt und in 5 ml abs. Triäthylamin und 30 ml abs. CHCl_3 unter Feuchtigkeitsabschluss während 30 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die klare, hellbraune Lösung vom festen

Bodenkörper abdekantiert, der Rückstand mit 50 ml Aether gewaschen und der Waschäther mit der abdekantierten Lösung vereinigt. Die vereinigten Lösungen wurden dann zur Entfernung eventuell noch gelöster Phosphorsäure mit 100 ml einer ges. K_2CO_3 -Lösung geschüttelt, die ihrerseits noch einmal mit 100 ml Aether gewaschen wurden. Die Aetherextrakte wurden mit der organischen Schicht vereinigt, die Lösung über K_2CO_3 getrocknet, filtriert und auf dem Dampfbad eingedampft. Es resultierten 0,4 g rohes Nitril 5f. Kristallisation aus Pentan ergab 0,34 gr (65 %) lange Nadeln vom Smp. 134-135° (Lit. [28]: Smp. 135°). IR.-Spektrum in $CHCl_3$ (cm^{-1}): 2250 ($C\equiv N$), 2820 und 2880 (tert. Amin).

$C_8H_{12}N_2$	Ber.	C	70,55	H	8,88	N	20,57 %
(136,18)	Gef.	C	70,81	H	9,09	N	20,29 %

4-Chinuclidin-carbonsäure (5g)

0,54 gr (3 mMol) 4-Carbäthoxychinuclidin (5b) wurden in 10 ml dest. Wasser über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Eindampfen des Wassers am RV hinterblieb ein fester Rückstand. Aus Aceton/ H_2O 0,4 gr (92 %) kurze, hygroskopische Nadeln vom Smp. > 300° (Lit. [28]: Smp. > 300°). Pikrat: aus Aethanol hellgelbe Nadeln vom Smp. 286-289° (Lit. [28]: Smp. 286-289°). Hydroperchlorat: wurde aus dem Hydrochlorid der Säure 5g durch Titrieren mit einer 0,1 N $AgClO_4$ -Lösung und Eindampfen der filtrierten Lösung hergestellt. Aus Methanol Blättchen vom Smp. 248-252°. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1720 ($C=O$), 3200-2900 breit (OH). NMR.-Spektrum in D_2O (ppm) 1,8-2,2 (6H, m); 3,1-3,5 (6H, m).

$C_8H_{14}NO_6Cl$	Ber.	C	37,58	H	5,52	N	5,47 %
(255,59)	Gef.	C	37,50	H	5,56	N	5,31 %

4-Carbomethoxychinuclidin (5d) wurde nach Grob und Renk [28] aus dem Hydrochlorid der 4-Chinuclidin-carbonsäure (5g) hergestellt. Hydroperchlorat: aus Methanol Blättchen vom Smp. 212-214°. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1725 (C=O), 1245 (C-O-C), 2400-2800 (Amin-Salz).

$C_9H_{16}NO_6Cl$	Ber.	C	40,08	H	5,98	N	5,19 %
(269,61)	Gef.	C	40,14	H	6,08	N	5,49 %

4-Tosyloxymethylchinuclidin (5k) wurde nach Grob und Grenacher [25] [31] aus 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) durch Umsetzung mit Tosylchlorid in Pyridin hergestellt. Hydroperchlorat: aus abs. Alkohol feine Nadeln vom Smp. 199-201°. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1345 und 1175 (SO_2-O), 1590 und 1490 (Aromat), 2400-2800 (Amin-Salz).

$C_{15}H_{22}NO_7SCl$	Ber.	C	45,74	H	5,63	N	3,81 %
(395,78)	Gef.	C	45,51	H	5,62	N	4,06 %

4-Acetoxymethylchinuclidin (5n)

0,6 gr (4,2 mMol) 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) wurden in 8 ml Acetanhydrid (frisch dest.) während 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Die braune Lösung wurde am RV eingedampft und der Rückstand nochmals unter den gleichen Bedingungen mit Acetanhydrid behandelt. Nach Abkühlen und Eindampfen am RV wurde der ölige, braune Rückstand mit wenig

Wasser versetzt, mit Aether überschichtet und mit einer ges. K_2CO_3 -Lösung unter Eiskühlung basisch gestellt. Sofort wurde dreimal mit Aether extrahiert, dieser über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der rohe Ester 5n (0,82 gr braunes Oel) wurde der Kugelrohrdestillation unterworfen und ging als farbloses Oel bei $60^\circ/13$ Torr über. Ausbeute: 0,3 gr (40 %). Wegen der raschen Zersetzlichkeit wurde die freie Base sofort ins Hydroperchlorat übergeführt. Aus Aceton/Aether kleine Prismen vom Smp. $117-119^\circ$. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1730 (C=O), 1255 (C-O-C), 2400-2800 (Amin-Salz). NMR.-Spektrum in D_2O (ppm): 1,65-2,05 (6H, m); 2,09 (3H, s) CH_3 -CO-O; 3,15-3,55 (6H, m); 3,92 (2H, s) CH_2 -O-CO.

$C_{10}H_{18}NO_6Cl$	Ber.	C	42,33	H	6,40	N	4,94 %
(283,64)	Gef.	C	42,49	H	6,58	N	5,18 %

4-Chlormethylchinuclidin (5h)

0,73 gr (5,12 mMol) 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) wurden mit 13 ml Thionylchlorid und 0,3 ml Dimethylformamid während 5 Std. unter Rückfluss gekocht und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Eindampfen am RV wurde das rohe 4-Chlormethylchinuclidin-hydrochlorid durch Titrieren mit einer 0,1 N $AgClO_4$ -Lösung ins Hydroperchlorat übergeführt. Aus Methanol 0,95 gr (72 %) Blättchen, Smp. $208-210^\circ$. NMR.-Spektrum in D_2O (ppm): 1,7-2,1 (6H, m); 3,2-3,6 (6H, m); 3,55 (2H, s).

$C_8H_{15}NO_4Cl_2$	Ber.	C	36,94	H	5,81	N	5,38 %
(260,07)	Gef.	C	37,03	H	5,80	N	5,26 %

4-Brommethylchinuclidin (5m)

0,2 gr (1,3 mMol) 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) wurden in einem Bombenrohr mit 7 ml einer 63-proz. wässrigen HBr-Lösung während 16 Std. auf 125° erhitzt. Die eingedampfte Lösung wurde nochmals unter den gleichen Bedingungen mit der gleichen Menge 63-proz. HBr-Lösung umgesetzt. Nach Eindampfen und Waschen mit Aether wurde der braune Rückstand in Aethanol mit Aktivkohle behandelt. Aus der heissen, äthanolischen Lösung kristallisierten nach Abkühlen 0,34 gr (85 %) reines 4-Brommethylchinuclidin-hydrobromid in Form von Nadeln, Smp. 260-262°. Daraus wurde das Hydroperchlorat hergestellt. Aus abs. Aethanol Blättchen vom Smp. 200-203°. NMR.-Spektrum in D₂O (ppm): 1,72-2,1 (6H, m); 3,2-3,6 (6H, m); 3,48 (2H, s).

C ₈ H ₁₅ NO ₄ BrCl	Ber.	C	31,55	H	4,96	N	4,60 %
(304,53)	Gef.	C	31,80	H	5,05	N	4,38 %

4-Jodmethylchinuclidin (5i) wurde nach Grob und Treffert [16] aus 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) über das Tosylat 5k hergestellt. Hydroperchlorat: aus abs. Aethanol Blättchen vom Smp. 165-167°. NMR.-Spektrum in D₂O (ppm): 1,7-2,1 (6H, m); 3,18-3,6 (6H,m); 3,3 (2H, s).

C ₈ H ₁₅ NO ₄ ClJ	Ber.	C	27,33	H	4,30	N	3,98 %
(351,52)	Gef.	C	27,57	H	4,60	N	4,02 %

4-Phenylchinuclidin (5-l) wurde nach Perrine [27] und Carroll [47] aus 1-Benzyl-4-cyano-4-phenylpiperidin (25) hergestellt. Hydroperchlorat: aus Methanol Würfel vom Smp. 271-273° (Lit.

[27]: Smp. 271-273°). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1600, 1580 und 1495 (Aromat); 765 und 705 (CH arom. m-Substitution); 2400-2800 (Amin-Salz). NMR.-Spektrum in D_2O (ppm): 1,9-2,3 (6H, m); 3,25-3,65 (6H, m); 3,4 (5H, s).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Cl}$	Ber.	C	54,20	H	6,30	N	4,87 %
(287,69)	Gef.	C	54,47	H	6,43	N	4,91 %

4-Methoxymethylchinuclidin (5-o)

Zu einer aus 0,85 gr (35 mMol) Natriumhydrid und 5 ml abs. Methanol bereiteten Lösung von Natriummethylat in 6 ml Hexamethylphosphortriamid (HMPA) wurde unter Rühren 1 gr (3,4 mMol) 4-Tosyloxymethylchinuclidin (5k) gegeben. Die so erhaltene Lösung wurde während 20 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei ein gelartiger Niederschlag langsam ausfiel. Nach Abkühlen wurde mit Aether überschichtet und mit Wasser versetzt bis sich zwei Phasen bildeten. Die wässrige Phase wurde weiter dreimal mit Aether extrahiert. Die ätherischen Extrakte wurden über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der ölige, farblose Rückstand enthielt aufgrund des Gaschromatogramms ^{*)} noch HMPA und Spuren von 4-Hydroxymethylchinuclidin 5c. Es wurde an Alox (neutral, Woelm) chromatographiert. Mit Petroläther, Benzol und Aether wurde HMPA entfernt, erst mit Aether/Chloroform 90:10 wurden 0,35 gr (70 %) reines, öliges 4-Methoxymethylchinuclidin 5o eluiert, das sofort ins Hydroperchlorat übergeführt wurde. Aus Isopropanol Blättchen vom Smp. 131-132°. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 2860 und 1150 (C-O-C); 2800-2400 (Amin-Salz). NMR.-Spektrum in D_2O (ppm): 1,6-2,0 (6H,

^{*)} Für die Untersuchung der 4-subst. Chinuclidine wurde eine 10-proz. Carbowax 20M auf Chromosorb G Säule verwendet.

m); 3,15-3,55 (6H, m); 3,3-3,4 (5H, m).

$C_9H_{18}NO_5Cl$	Ber.	C	42,27	H	7,10	N	5,48 %
(255,64)	Gef.	C	42,31	H	7,28	N	5,76 %

4-Chinuclidin-aldehyd (5r)

Eine Lösung von 1 gr (6,5 mMol) 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) in 250 ml siedendem abs. Toluol wurde unter gutem Rühren mit 55 gr (ca. 100 mMol) Fétizon-Reagens [44b] versetzt und die sich nach kurzer Zeit schwarz färbende Suspension während 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde filtriert, mit warmem Aether gewaschen und das Lösungsmittel am RV bei 10-15° abdestilliert. Der Rückstand wurde unter guter Kühlung des Kondensators der Kurzwegdestillation bei 55°/13 Torr unterworfen, wobei 0,5 gr (53 %) öliges 4-Chinuclidin-aldehyd (5r) übergingen. IR.-Spektrum in $CHCl_3$ (cm^{-1}): 2820, 2720 und 1720 (CHO); 2880 und 2725 (tert. Amin). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm, Lösung filtriert): 1,3-1,7 (6H,m); 2,55-2,95 (6H, m); 9,0 (1H, s). Der Rückstand der Destillation bestand hauptsächlich aus 4-Hydroxymethylchinuclidin (5c) und konnte wieder eingesetzt werden. Das Produkt 5r wurde nach Stehenlassen an der Luft langsam fest und sublimierte bei 55°/14 Torr *). Nach zwei Sublimationen kleine Prismen vom Smp. 61-62°. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1720 (CHO, sehr schwach); 3340 (OH).

$C_8H_{13}NO.3/4H_2O$	Ber.	C	62,80	H	9,47	N	9,15	H_2O	8,97 %
(152,90)	Gef.	C	62,68	H	9,42	N	9,10	H_2O	8,97 %

*) Zur Verhinderung der Hydrat-Bildung (Synthese von 4-Vinylchinuclidin (5p)) muss das Produkt 5r in abs. Aether unter Feuchtigkeitsausschluss aufbewahrt werden.

Hydroperchlorat von 4-Chinuclidin-aldehydhydrat (5s)

Nach Auflösung von 4-Chinuclidin-aldehyd (5r) in wenig Wasser, Versetzen mit der äquivalenten Menge einer 60-proz. HClO_4 -Lösung und Abkühlen, kristallisierte das schwerlösliche Hydroperchlorat von 5s in Form von langen Nadeln, Smp. $293-295^\circ$ (Zers.). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3190 (OH); 2850-2500 (Amin-Salz). NMR.-Spektrum in DMSO (ppm): 1,5-2,0 (6H, m); 3,05-3,50 (7H, m); 4,82 (1H, s); 8,5-9,5 (2H, b); auf Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 8,5-9,5 ppm und das Signal bei 3,05-3,50 zeigt nur noch 6H.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{Cl}$	Ber.	C	37,29	H	6,26	N	5,42 %
(257,60)	Gef.	C	37,26	H	6,15	N	5,25 %

4-Vinylchinuclidin (5p)

In einem 200-ml Sulfierkolben, der mit einer Gummimembran, einem Magnetrührer, N_2 -Ein- und Auslass versehen war, wurden 2,2 gr (6,14 mMol) Triphenylmethylphosphoniumbromid (38) [59] in 40 ml abs. Aether vorgelegt. Unter Rühren wurden durch die Membran 4 ml einer 1,85-M n-Butyllithium-Lösung in Hexan (Merck) eingespritzt. Nach dreistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurden zur klaren, orangen Lösung 0,42 gr (3 mMol) 4-Chinuclidin-aldehyd (5r) in wenig abs. Aether zugegeben. Dabei fiel unter Entfärbung ein weisser Niederschlag aus. Die Reaktionslösung wurde während 3 Std. unter Rückfluss erhitzt, danach vom Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wurde mit abs. Aether gut nachgewaschen. Nach der Trocknung der vereinigten Aetherlösungen über K_2CO_3 wurde bei $0 - 10^\circ$ eingedampft. Der ölige, braune Rückstand wurde der Kugelrohrdestillation bei $40^\circ/13$ Torr unterworfen. Es

resultierten 230 mgr (60 %) öliges, farbloses 4-Vinylchinuclidin (5p), das sofort ins Hydroperchlorat übergeführt wurde. Aus Isopropanol Nadeln vom Smp. 181-183°. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3085, 1640, 1000 und 940 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 2800-2400 (Amin-Salz). NMR.-Spektrum in D_2O (ppm): 1,65-2,05 (6H, m); 3,15-3,50 (6H, m); 4,8-6,1 (3H, m).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{Cl}$	Ber.	C	45,47	H	6,78	N	5,89 %
(237,63)	Gef.	C	45,64	H	7,03	N	6,01 %

4-Aethinylchinuclidin (5q)

Eine Lösung von 0,38 gr (2,8 mMol) 4-Vinylchinuclidin (5p) in 40 ml CCl_4 wurde unter Eis-Kühlung mit einer Lösung von Brom in CCl_4 langsam versetzt bis die gelbe Farbe bestehen blieb. Nach dreistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde eingedampft und das kristalline, leicht gelbe Dibromid 40 am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 0,75 gr. Das so erhaltene rohe Dibromid 40 wurde zu einer frisch unter N_2 hergestellten Lösung von 2 gr Kalium in 50 ml abs. t-Butylalkohol und 10 ml abs. Benzol hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 Tage bei 120° gerührt, wobei ein weisser Niederschlag ausfiel. Nach Abkühlen der Suspension wurde das überschüssige Kalium-t-Butylat mit Wasser zerstört und die resultierende Lösung fünfmal mit Aether extrahiert. Die ätherischen Extrakte lieferten nach der Trocknung über K_2CO_3 und Eindampfen einen flüssigen, farblosen Rückstand, der aufgrund des Dünnschichtchromatogramms aus drei Komponenten bestand. Es wurde an Alox (neutral, Woelm) chromatographiert. Mit Petroläther, Benzol und Aether wurden die Verunreinigungen entfernt, erst mit Chloroform/Aether 4:1 wurden 0,35 gr (60 %) reines, kristallines 4-Aethinylchinuclidin (5q) eluiert und sofort ins Hydroperchlorat übergeführt. Aus Aethanol Nadeln vom Smp. 305-307° (Zers.).

IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3200, 725 und 710 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 2850-2400 (Amin-Salz). NMR.-Spektrum in D_2O (ppm): 1,95-2,35 (6H, m); 2,72 (1H, s); 3,17-3,6 (6H, m).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$	Ber.	C	45,87	H	5,99	N	5,94 %
(235,67)	Gef.	C	45,88	H	6,03	N	5,67 %

Das Hydroperchlorat von Chinuclidin (5a) wurde aus Chinuclidin-hydrochlorid (Fluka purum) durch Titration mit einer 0,1 N AgClO_4 -Lösung in Wasser hergestellt. Aus Isopropanol mikrokristalliner, hygroskopischer Niederschlag vom Smp. $>300^\circ$ (Lit. [16]: Smp. $>300^\circ$).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$	Ber.	C	39,72	H	6,67	N	6,62 %
(211,65)	Gef.	C	39,92	H	6,60	N	6,67 %

3-Chinuclidin-carbonsäure-hydrochlorid (4) ($\text{R} = \text{COOH}$) wurde nach Grob und Renk [28] durch Hydrolyse von 3-Carbäthoxychinuclidin (4) ($\text{R} = \text{COOCH}_3$) in 20-proz. HCl hergestellt. Aus Aethanol kleine Würfel, Smp. $275-280^\circ$, Zers., Kapillarrohr (Lit. Smp. $273-275^\circ$ Zers., Kapill., unkor.). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 3200-2900 breit (OH).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$	Ber.	C	50,13	H	7,36	N	7,31 %
(191,64)	Gef.	C	50,26	H	7,36	N	7,29 %

C. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung von vierzehn teils noch unbekannten 4-substituierten Chinuclidinen 1 sowie die Messung deren pK_A -Werte in Wasser beschrieben. Aus den Differenzen zwischen diesen Werten und dem pK_A des Chinuclidins 1 ($R = H$) werden Masszahlen zur quantitativen Erfassung des induktiven Effektes von Substituenten abgeleitet.



Von den gemessenen Verbindungen 1 waren zehn bekannt. Sie wurden nach beschriebenen oder verbesserten Verfahren hergestellt. Die noch unbekannten Verbindungen 1 ($R = \text{CHO}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}\equiv\text{CH}$, CH_2OCH_3) wurden aus 4-Carbäthoxychinuclidin hergestellt. Die Synthese letzterer Verbindung wurde verborglich zu verbessern versucht.

Zusammen mit den weiteren in diesem Arbeitskreis vermessenen 4-substituierten Chinuclidinen liegen nun 35 Verbindungen vor, deren pK_A -Werte mit denjenigen anderer in der Literatur beschriebener Säuren und Basen (3-substituierte Chinuclidine, substituierte Essigsäuren, Bicyclo-[2.2.2]octancarbonsäuren) verglichen werden. Zudem wurden

die pK_A -Werte der Verbindungen 1 mit den σ_{meta} -Werten von Hammett, den σ^* -Werten von Taft und den σ_I -Werten von Taft und Charton verglichen.

Diese Vergleiche ergaben die beste Korrelation mit den Taft'schen σ^* -Werten. Mit den σ_I -Werten von Taft und Charton waren die Korrelationen befriedigend, mit den σ_{meta} -Werten von Hammett schlecht.

Da die bisher verwendeten Verfahren zur Erfassung polarer Substituentenkonstanten mehr oder weniger schwerwiegende Mängel aufweisen, können die jetzt vorliegenden pK_A -Werte substituierter Chinuclidine als die zur Zeit zuverlässigsten Masszahlen für den induktiven Effekt von 35 Atomen bzw. Atomgruppen betrachtet werden.

D. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R.W. Taft jr.: Separation of Steric, Polar and Resonance Effects in Reactivity, S. 556-677 in M.S. Newman: "Steric Effects in Organic Chemistry", J. Wiley, New York 1956.
- [2] J. Shorter, Quart. Rev. 24, 433 (1970).
- [3] V.A. Palm: "Grundlagen der quantitativen Theorie organischer Reaktionen", S. 5-128, Akademie Verlag, Berlin 1971.
- [4] L.P. Hammett: "Physical Organic Chemistry", McGraw-Hill, New York 1940.
- [5] L.P. Hammett, Chem. Rev. 17, 125 (1953).
- [6] H.H. Jaffé, Chem. Rev. 53, 191 (1953).
- [7] C.K. Ingold, J. chem. Soc. 1930, 1032.
- [8] P. v. R. Schleyer u. C.W. Woodworth, J. Amer. chem. Soc. 90, 6528 (1968).
- [9] C.A. Grob, W. Schwarz u. H.P. Fischer, Helv. 47, 1385 (1964).
- [10] K. Bowden, M. Hardy u. D.C. Parkin, Can. J. of Chem. 46, 2929 (1968).
- [11] R.W. Taft, E. Price, I.R. Fox, I.K. Lewis, K.K. Andersen u. G.T. Davis, J. Amer. chem. Soc. 85, 709 (1963).
- [12] M. Charton, J. org. Chemistry 29, 1222 (1964).
- [13] J.D. Roberts u. W.T. Moreland, J. Amer. chem. Soc. 75, 2167 (1953).
- [14] H.D. Holtz u. L.M. Stock, J. Amer. chem. Soc. 86, 5188 (1964)
- [15] Dissertation Zergényi, Basel 1962.

- [16] Dissertation Treffert, Basel 1969.
- [17] Dissertation Simon, Basel 1972.
- [18] Dissertation Eckhardt, Basel 1974.
- [19] Dissertation Schlageter, Basel, laufende Arbeit.
- [20] C.A. Grob, W. Simon u. D. Treffert, Angew. Chemie 85, 310 (1973).
- [21] J. Paleček u. J. Hlavatý, Zeitschrift für Chemie 9, 428 (1969).
- [22] J. Paleček u. J. Hlavatý, Coll. Czech. Chem. Comm. 38, 1985 (1973).
- [23] W. Eckhardt, C.A. Grob u. W.D. Treffert, Helv. 55, 2432 (1972).
- [24] Dissertation Renk, Basel 1954.
- [25] Dissertation Grenacher, Basel 1958.
- [26] Dissertation H.P. Fischer, Basel 1960.
- [27] T.D. Perrine, J. org. Chemistry 22, 1484 (1957).
- [28] C.A. Grob u. E. Renk, Helv. 37, 1672, 1681 (1954).
- [29] R. Lukšs u. M. Ferles, Coll. Czech. Chem. Comm. 18, 818 (1953).
- [30] C.A. Grob, W. Simon u. W.D. Treffert, Helv. 55, 2439 (1972).
- [31] C.A. Grob, R.M. Hoegerle u. M. Otha, Helv. 45, 1823 (1962).
- [32] Dissertation Brenneisen, Basel 1958.
C.A. Grob u. P.E. Brenneisen, Helv. 41, 1184 (1958).
- [33] C.A. Grob u. K. Kostka, Helv. 53, 613 (1970).
- [34] H.P. Fischer u. C.A. Grob, Helv. 51, 153 (1968).

- [35] Mikhlina et al., Khim. Geterotsikl. Soedin 1969, 278.
- [36] H.C. Brown, J. Chem. Education 38, 173 (1961).
- [37] H.C. Brown u. B.C. Subba Rao, J. Amer. chem. Soc. 78, 2583 (1956).
- [38] a) H.C. Brown u. B.C. Subba Rao, J. Amer. chem. Soc. 82, 681 (1960).
b) H.C. Brown, P. Heim u. N.M. Yoon, J. Amer. chem. Soc. 92, 1637 (1970).
c) H.C. Brown: "Hydroboration", W.A. Benjamin Inc., New York 1962.
d) H.C. Brown u. G. Zweifel, Organic Reactions, Band 13, S. 25.
- [39] a) H.C. Brown u. P.M. Weissmann, Israel J. Chem. 1, 430 (1963).
b) H.C. Brown u. R.F. McFarlin, J. Amer. chem. Soc. 80, 5372 (1958).
c) H.C. Brown u. N.M. Yoon, J. Amer. chem. Soc. 88, 1464 (1966).
- [40] W.R. Vaughan, C.T. Goetschelr, M.H. Goodrow u. C.L. Waren, J. Amer. chem. Soc. 85, 2282 (1963).
- [41] S.I. Miller, C.E. Orzech, C.A. Welch, G.R. Ziegler u. J.I. Dickstein, J. Amer. chem. Soc. 84, 2020 (1962).
- [42] A.V. McIntosh, A.M. Searcy, E.M. Meinzer u. R.H. Levin, J. Amer. chem. Soc. 71, 3317 (1949).
- [43] A.A. Pavlic u. H. Adkins, J. Amer. chem. Soc. 68, 1471 (1946).
- [44] a) M. Fétizon, M. Golfier u. J.-M. Louis, Chem. Communication (1969), 1118.

- b) M. Fétizon und M. Golfier, Compt. rend. Acad. Sci. C 276, 900 (1968).
- [45] a) C.A. Grob, A. Kaiser u. E. Renk, Helv. 40, 2170 (1957).
- b) V. Braschler, C.A. Grob u. A. Kaiser, Helv. 46, 2646 (1963).
- [46] BIOS Final Report Nr. 766, S. 62.
- [47] F.I. Carroll, A.M. Ferguson u. J.B. Lewis, J. org. Chemistry 31, 2957 (1966).
- [48] Chr. Reichhardt: "Lösungsmittelleffekte in der org. Chemie", Verlag Chemie, 1969.
- [49] H. Normant, Angew. Chemie 23, 1029 (1967).
- [50] B. Stephenson, G. Solladie u. H.S. Mosher, J. Amer. chem. Soc. 94, 4184 (1972).
- [51] J.F. Normant, Angew. Chemie, Int. Ed. Engl. 1046 (1967).
- [52] a) Houben-Weyl, Vol. 10 6C, S. 37.
- b) H. Feuer u. J. Hooz in "Chemistry of the ether linkage", Interscience Publ. 1967, S. 478.
- c) M.S. Newman u. P.F. Beal, J. Amer. chem. Soc. 72, 5161 (1950).
- [53] J.C. Collins, Tetrahedron Letters 30, 3363 (1968).
- [54] H.H. Sisler, J.D. Buch u. O.E. Accountius, J. Amer. chem. Soc. 70, 3827 (1948).
- [55] K.E. Stensiö, Acta Chem. Scand. 25, 1125 (1971).
- [56] K. Bowden, I.M. Heilbron, E.R.H. Jones u. B.C.N. Weedon, J. chem. Soc. 39 (1946).
- [57] L.I. Mastafanova, L.N. Yakhontov u. M.V. Rubstov, Khim. Geterotsikl. Soedin, 1965, 858.

- [58] L.N. Yakhontov, L.I. Mastafanova, S.L. Portnova u. M.V. Rubstov, Dokl. Akad. Nauk. SSSR 162, 1075 (1965).
- [59] U. Schöllkopf, Angew. Chemie 71, 260 (1959).
- [60] A. Albert u. E.P. Serjeant: "Ionisation Constants of Acids and Bases", J. Wiley, New York 1962, S. 16.
- [61] R. Kaiser u. G. Gottschalk: "Elementare Tests zur Beurteilung von Messdaten", Hochschultaschenbücher Bd. 774.
- [62] E. Ceppi, W. Eckhardt u. C.A. Grob, Tetrahedron Letters 37, 3627 (1973).
- [63] E.S. Gould: "Mechanismus und Struktur in der org. Chemie", Verlag Chemie 1964.
- [64] H.A. Staab: "Einführung in die theor. org. Chemie", Verlag Chemie 1959, S. 560.
- [65] C.K. Ingold: "Structure and Mechanism in organic Chemistry", Bell, London 1969, S. 78.
- [66] J.F.J. Dippy, Chem. Rev. 25, 151 (1939).
- [67] H. Kwart u. J.L. Miller, J. Amer. chem. Soc. 83, 4552 (1961).
- [68] H. Kwart u. T. Takeshita, J. Amer. chem. Soc. 84, 1161 (1964).
- [69] R.C. Fort u. P. v. R. Schleyer, J. Amer. chem. Soc. 86, 4194 (1964).
- [70] V.W. Laurie u. J.S. Muentzer, J. Amer. chem. Soc. 88, 2883 (1966).
- [71] T.L. Brown, J. Amer. chem. Soc. 81, 3229 (1959).
- [72] G.V. Calder u. T.J. Barton, J. Chem. Education 48, 338 (1971).

E. CURRICULUM VITAE

Am 29. Dezember 1945 wurde ich, Eros Ceppi, als Sohn des Attilio Ceppi, Staatsbeamten, und seiner Frau Berta geb. Fontana, in Mendrisio geboren.

Von 1951 bis 1956 besuchte ich die Primarschule in Bellinzona, dann von 1956 bis 1961 das Gymnasium in Bellinzona und anschliessend das Liceo in Lugano, wo ich 1964 die Maturität Typus B bestand.

Nach der Rekrutenschule immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1964/65 an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann mit dem Studium der Chemie.

Das erste Vordiplom (Mathematik, anorganische Chemie und organische Chemie) bestand ich im Herbst 1966 und das zweite Vordiplom (Physik und Zoologie) im Herbst 1967. Das Diplom für Chemie erwarb ich am 27. Juni 1970.

Unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob begann ich im September 1970 die vorliegende Dissertation.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

H. Balli, M. Brenner, R. Conzelmann, H. Erlenmeyer[†], S. Fallab, F. Gerson, C. Grob, E. Heilbronner, P. Huber[†], T. Kaden, H. Kuhn, P. Läger, A. Marxer, E. Miescher, H. Nüesch, C. Pascual, P. Ramírez, P. Schiess, M. Schüpbach, H. Seiler, W. Stingelin, C. Tamm, M. Thürkauf und R. Zürcher.



